



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

---

Corso di Laurea in:  
**INFERMIERISTICA**

Tesi di Laurea:

**Revisione della letteratura**

**Trattamento delle ulcere del piede diabetico:  
confronto tra la terapia a pressione negativa e le  
medicazioni avanzate**

Candidato:  
Mantini Valentina

Relatore:  
Dott. Lombardi Fortino Domenico

*Anno Accademico 2018-2019*

# SOMMARIO

<b>Indici delle Tabelle</b> .....	I
<b>Indici delle Figure</b> .....	II
<b>Abbreviazioni</b> .....	III
<b>ABSTRACT</b> .....	1
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>2. BACKGROUND</b> .....	5
<i>2.1. Fattori di rischio per ulcere diabetiche</i> .....	7
<i>2.2. Misure di prevenzione per il piede diabetico</i> .....	9
<i>2.3. Valutazione e classificazione del piede diabetico</i> .....	14
<i>2.4. Trattamento ulcere piede diabetico</i> .....	23
<i>2.4.1. Processo di guarigione della ferita</i> .....	30
<i>2.4.2. Terapia a pressione negativa</i> .....	33
<i>2.4.3. Medicazioni avanzate</i> .....	36
<b>3. OBIETTIVO</b> .....	43
<b>4. CRONOPROGRAMMA DI GANTT</b> .....	44
<b>5. MATERIALI E METODI</b> .....	44
<b>5.1 QUESITO DI RICERCA</b> .....	45
<i>5.1.1. Struttura del quesito di ricerca usando lo strumento PICOM<sup>1</sup></i> .....	46
<b>5.2. Criteri di inclusione ed esclusione</b> .....	46
<b>5.3. Rassegna della letteratura</b> .....	47
<b>5.4. Analisi dei dati</b> .....	52
<b>6. RISULTATI</b> .....	55
<b>6.1. Fonti</b> .....	56

<i>6.2. Anno di pubblicazione</i> .....	56
<b>CONCLUSIONI</b> .....	56
<b>DISCUSSIONE</b> .....	56
<b>Riferimenti</b> .....	59
<b>Ringraziamenti</b> .....	63

## **Indici delle Tabelle**

Tabella 1 - Tabella delle abbreviazioni .....	III
Tabella 2 - Classi di rischio IWGDF 2015 e frequenza di screening preventivo.....	10
Tabella 3 - Texas Wound Classification .....	14
Tabella 4 - Wagner Scale .....	15
Tabella 5 - Classificazione clinica delle infezioni con definizioni secondo IDSA/IWGDF .....	22
Tabella 6 - Valutazione della ferita secondo lo schema T.I.M.E .....	25
Tabella 7 - Parametri valutati e le rispettive categorie di medicazioni esaminate .....	38
Tabella 8 - Cronoprogramma di Gantt .....	44
Tabella 9 - Tabella PICOM.....	46
Tabella 10 - Sinossi della Ricerca della letteratura .....	47
Tabella 11 - Articoli selezionati – Riassunto .....	52

## **Indici delle Figure**

Figura 1 - Meccanismo di sviluppo dell'ulcera dato dal ripetitivo o eccessivo stress meccanico.....	8
Figura 2 - Aree del piede ad alto rischio di ulcerazione.....	11
Figura 3 - Controllo delle scarpe.....	13
Figura 4 - Ulcera neuropatica.....	18
Figura 5 - Piede ischemico.....	20
Figura 6 - Piede infetto.....	21
Figura 7 - Processo di guarigione delle ferite.....	30
Figura 8 - Sistema Integrato VAC Therapy.....	33
Figura 9 - Forest Plot sull'efficienza della NPWT rispetto a AMWT.....	54
Figura 10 - Diagramma di flusso per l'identificazione degli studi.....	55

## Abbreviazioni

Tabella 1 - Tabella delle abbreviazioni

<b>Abbreviazioni</b>	<b>Definizione</b>
NPWT	Negative Pressure Wound Therapy
AMWT	Advanced Moist Wound Therapy
VAC	Vacuum – Assisted Closure
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
DRG	Diagnosis Related Group
KCI	Kinetic Concepts Inc
IDSA	Infectious Disease Society of America
IWGDF	International Working Group on the Diabetic Foot
LOPS	Loss of protective sensation
T.I.M.E	Tissue, Infection or Inflammation, Moisture imbalance, Epidermal margin
RCT	Randomized Controlled Trial
RS o SR	Revisione Sistematica (Systematic Review)
MA	Meta-Analisi
SD	Standard Deviation
SSN	Servizio Sanitario Nazionale

## **ABSTRACT**

*Introduzione:* il piede diabetico è tra le maggiori complicanze del diabete mellito. Ha ripercussioni sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia, impatta negativamente sul ménage economico familiare e rappresenta la causa principale di amputazione degli arti inferiori. Il quadro generale del paziente diabetico e dell'arto possono essere ulteriormente complicati dalla concomitante insorgenza di ulcere sul piede causate da svariati fattori tra cui deficit vascolari, patologie cutanee, dismetabolismi e/o disfunzioni alimentari ecc.

*Obiettivo:* revisione della letteratura con la finalità di confrontare l'applicazione della terapia a pressione negativa rispetto all'utilizzo di medicazioni avanzate per la gestione delle ulcere del piede diabetico.

*Materiali e metodi:* attraverso la consultazione delle banche dati più prestigiose: PubMed, Cochrane, NICE, Google Scholar, GIMBE si sono reperiti studi rilevanti che confrontano la terapia a pressione negativa con le medicazioni avanzate nel trattamento delle ulcere del piede diabetico.

*Limiti:* dagli studi reperiti si evidenzia una scarsità di dati che riguardano l'applicazione della terapia a pressione negativa rispetto all'utilizzo di medicazioni avanzate.

*Risultati:* nel complesso, gli studi selezionati hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo sperimentale (NPWT) e il gruppo di controllo (AMWT), con un tasso più elevato di efficacia nel gruppo sperimentale (RR = 1.30 (95% IC 1.16 – 1.45)).

*Conclusioni:* i risultati ottenuti indicano che la NPWT è più efficace delle medicazioni avanzate nel trattamento delle ulcere del piede diabetico.

*Parole chiave:* diabetic foot ulcer, negative pressure wound therapy, advanced moist wound therapy, vacuum-assisted closure, VAC, NPWT, AMWT.



## 1. INTRODUZIONE

Il diabete è una patologia cronica metabolica che si verifica quando il pancreas non produce abbastanza insulina (diabete mellito 1) o quando il corpo non utilizza efficacemente l'insulina prodotta dal pancreas (diabete mellito 2), causando una condizione di iperglicemia cronica.

Si stima che nel mondo, il numero di persone con diabete sia salita da 108 milioni nel 1980 a 422 milioni nel 2014, mentre la prevalenza globale negli adulti con età superiore ai 18 anni è incrementata da 4,7% nel 1980 a 8,5% nel 2014 (1)

L'iperglicemia è un effetto comune del diabete scompensato e con il passare del tempo, va a danneggiare molti sistemi dell'organismo, in particolare il sistema nervoso e quello vascolare.

Il piede diabetico è tra le maggiori complicanze del diabete mellito ed è una fonte di sofferenza per i pazienti e le loro famiglie: consiste in un piede con alterazioni anatomico-funzionali determinate dall'arteriopatia occlusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica. Ha un elevato peso sociale ed economico, a causa dei lunghi periodi di cure ambulatoriali, prolungati ricoveri ospedalieri e amputazioni, soprattutto nelle comunità con basso reddito; infatti è la più frequente causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori (85%) (2).

La perdita di un arto peggiora la prognosi del paziente, infatti fino al 70% degli amputati muore entro 5 anni dall'amputazione. Oltre all'impatto economico, la perdita di un arto condiziona fortemente l'attività lavorativa della persona, le capacità di auto-mantenimento, le relazioni sociali e quindi la qualità di vita, in particolare nei paesi con welfare limitato. Sono stati effettuati studi in numerose strutture sanitarie in Italia e hanno rilevato che i pazienti con diabete rappresentano il 3-4% della popolazione e

fanno uso del 12-15% delle risorse di assistenza sanitaria. L'osservatorio "ARNO Diabete" ha rilevato che i costi dei ricoveri DRG rappresentano oltre il 50% della spesa sanitaria complessiva destinata alle cure dei soggetti diabetici e le complicanze che interessano il piede sono quelle che portano a pagare il tributo maggiore (3). Il costo complessivo non è dato solo dai materiali utilizzati per la medicazione, ma anche dallo staff che prende in carico il paziente (podologi, infermieri, medici), dagli antibiotici e dalle calzature specifiche. È stato stimato che tra il 2014 e il 2015, in Inghilterra, la spesa totale per l'assistenza sanitaria correlata all'ulcera del piede e l'amputazione nelle persone con diabete si attesta intorno ad 1 miliardo di sterline (4). Un rapporto del Dipartimento di Salute degli Stati Uniti, ha stimato che tra il 2001 e il 2007 i costi per il materiale della terapia a pressione negativa, sono aumentati da 24 milioni a 164 milioni di dollari (un aumento di quasi il 600%) (5).

Inizialmente vi era un solo produttore di dispositivi per la terapia a pressione negativa (KCI, San Antonio, Texas); poiché il mercato è cresciuto sono stati sviluppati diversi tipi di dispositivi, molto più piccoli e portatili. (6)

La prevalenza mondiale delle ulcere diabetiche è 6,3% (95%, IC: 5,4 – 7,3%), ed è più alta nel diabete di tipo 2 (6,4%, 95% IC: 4,6 – 8,1%) rispetto al diabete di tipo 1 (5,5%, 95% IC: 3,2-7,7%). Nello specifico, in Europa è di 5,1% (95% IC: 4,1-6,0%). (7). Nei paesi sviluppati, le ulcere del piede e le amputazioni sono comuni. La povertà, la mancanza di igiene, la camminata a piedi nudi sul suolo aumentano il danno sul piede diabetico. Nei paesi più poveri, la mancanza di adeguate cure mediche, insieme a fattori economici e geografici, spesso impediscono alle persone con diabete di cercare un trattamento medico per le lesioni del piede fino a quando queste non diventano gravemente infette.

La manifestazione più frequente del piede diabetico è l'ulcera (ulcera diabetica) che interessa maggiormente i pazienti diabetici con due o più fattori di rischio, dove la neuropatia e vasculopatia periferica giocano un ruolo fondamentale.

In letteratura sono riportati vari tipi di trattamento per le ulcere del piede diabetico, tra cui la terapia a pressione negativa e le medicazioni avanzate.

## **2. BACKGROUND**

La cute è l'organo principale di protezione del nostro corpo ed è anche il più esteso, in quanto in un adulto la superficie cutanea raggiunge i 2 m<sup>2</sup> di superficie. Le sue funzioni sono molteplici:

- Effetto barriera contro le stimolazioni esterne di tipo pressorio, chimico e termico
- Difesa contro le radiazioni ultraviolette e i microrganismi patogeni
- Provvede a regolare il bilancio dei fluidi (permette la *perspiratio insensibilis*) e della temperatura
- Ha una notevole capacità di assorbimento (es. somministrazione di farmaci per via transdermica)
- È in grado di immagazzinare, in tutto il suo strato sottocutaneo, il tessuto adiposo che svolge una funzione di isolante e di fonte energetica.

La cute è composta da tre strati:

- Epidermide: è lo strato più superficiale della cute composto da un epitelio pavimentoso stratificato e da uno strato corneo. La rigenerazione avviene a livello degli strati più profondi da dove le cellule si spingono verso la superficie della cute e, nel corso di questa migrazione, avviene la cheratinizzazione delle cellule e la perdita del loro nucleo.

- Derma: è situato al di sotto dell'epidermide ed è direttamente collegato alla sua membrana basale. È un tessuto connettivo ricco di vasi e nervi suddiviso in due strati, che si differenziano tra loro per spessore e ordinamento delle fibre del connettivo:
  - Strato papillare (o derma superficiale): è la parte di derma al di sotto dell'epidermide. In questo strato sono presenti intrecci capillari, che garantiscono la nutrizione dell'epidermide, terminazioni nervose libere, recettori sensoriali tattili e termici, vasi linfatici iniziali, matrice extracellulare (sostanza gelatinosa fluida) e fibrociti.
  - Strato reticolare (o derma profondo): è al di sotto dello strato papillare e contiene robuste fibre di collagene ed elastiche che conferiscono alla cute maggiore o minore elasticità.

Nel derma possiamo trovare diversi tipi di cellule come i fibrociti, che nella forma attiva diventano fibroblasti, mastociti, macrofagi e linfociti

- Tessuto sottocutaneo: rappresenta lo strato più interno della cute ed è costituito da tessuto connettivo. In profondità è legato alla fascia muscolare, ai legamenti o al periostio.

Le ferite sono soluzioni di continuo cutanee che possono interessare una o più componenti della cute, precedentemente descritte.

Le principali categorie di ferite, classificate in base al tempo di guarigione, sono:

- Acute: attraversano una serie di fasi che portano alla guarigione finale della lesione con *restitutio ad integrum* entro 8 settimane. Sono considerate acute le ferite chirurgiche, lacero-contuse e ustioni.

- Croniche: sono ferite che hanno un decorso di guarigione superiore alle 8-10 settimane e frequentemente non guariscono completamente o recidivano. Differiscono dalle ferite acute in quanto hanno perso la capacità di ricostruire la propria integrità anatomico – funzionale. Sono considerate croniche le ulcere del piede diabetico, neoplastiche, da pressione, vascolari (venose, arteriose o miste).

Molti fattori possono impedire o ritardare la guarigione e determinare lo sviluppo di una lesione cronica: possono essere sistemici (malnutrizione, alterazioni metaboliche, farmaci) e locali (ipossia tissutale, infezioni, ferita asciutta).

L'ulcera diabetica è un tipo di lesione che colpisce principalmente il piede di un soggetto affetto da diabete. Rappresenta un pericolo da non sottovalutare in quanto può portare a conseguenze anche molto gravi, come l'amputazione, sepsi e morte.

(8) (9) (10)

### ***2.1. Fattori di rischio per ulcere diabetiche***

L'ulcera diabetica si instaura quando la neuropatia diabetica o l'arteriopatia degli arti inferiori compromettono la funzione o struttura del piede. Ci sono diversi tipi di neuropatia periferica:

- La neuropatia motoria causa atrofia e indebolimento dei muscoli del piede, della gamba e rigidità articolare con conseguenze sulla marcia dove si ha un incremento della pressione sull'arco plantare. La deformazione del piede, conseguenza dell'indebolimento dei muscoli e della rigidità articolare, può causare ulcere in entrambi le zone plantari e dorsali.
- La neuropatia sensitiva può ridurre la percezione del dolore, incrementando il rischio di ulcerazione secondaria da traumi ripetuti durante la camminata. La

formazione di calli nella zona plantare causa un picco di pressione locale, anticipando l'onset delle ulcere neuropatiche plantari.

- La neuropatia autonoma è la riduzione o assenza della sudorazione della pelle con rottura e fessurazioni della stessa.

In sostanza, i pazienti con neuropatia sensitiva, deformazioni del piede e ridotta mobilità articolare hanno come risultato un carico biomeccanico inadeguato sul piede e questo comporta un alto stress meccanico in molte zone causando la formazione di callosità; queste vanno ad incrementare il carico nella zona interessata e lo stress nel sottocute, generando di conseguenza delle emorragie sottocutanee ed eventualmente ulcerazioni della pelle. La continua sollecitazione della zona porta alla formazione dell'ulcera.

*Figura 1 - Meccanismo di sviluppo dell'ulcera dato dal ripetitivo o eccessivo stress meccanico*



L'altro importante fattore di rischio è l'arteriopatia obliterante periferica, generalmente causata da aterosclerosi, che comporta una ritardata guarigione della ferita e l'amputazione dell'estremità degli arti inferiori.

(11) (12) (13) (14) (15)

La neuropatia di Charcot è una complicanza importante del piede diabetico. In acuto si presenta infiammato, gonfio e dolorante ma senza lesioni della cute; è importante non confonderlo con l'infezione per garantire un adeguato trattamento. La progressione è spesso rapida con la frammentazione ossea e la distruzione dell'articolazione, seguito

da una reazione importante del periostio. Il crollo dell'arco plantare è la comune evoluzione della neuropatia di Charcot, con possibile formazione di ulcere profonde e potenzialmente infette. (16) (17)

L'infezione è una grave complicanza che aumenta notevolmente il rischio di amputazione; la severità può essere classificata in lieve, moderata o grave basandosi sulla sua estensione e profondità e presenza di segni sistemici di infezione (18)

## ***2.2. Misure di prevenzione per il piede diabetico***

1. Identificazione del piede a rischio
2. Ispezione regolare e esami periodici dei piedi a rischio
3. Educazione dei pazienti, familiari e sanitari
4. Uso calzature adeguate
5. Trattamento lesioni pre-ulcerative

1. L'assenza di sintomi nella persona con diabete non esclude possibili problematiche del piede, in quanto potrebbe avere una neuropatia sensitiva, malattia delle arterie periferica, condizioni pre-ulcerative o persino un'ulcera. È necessario esaminare le persone a rischio di sviluppare ulcere al piede una volta all'anno per ricercare segni o sintomi di perdita di sensibilità e arteriopatia; per identificare se questi pazienti sono a rischio di ulcerazione, si deve includere nel controllo periodico:

- Anamnesi: precedenti ulcere, amputazioni degli arti inferiori, claudatio
- Stato vascolare: palpazione dei polsi
- Stato sensitivo (*LOPS*): pressione percepita, vibrazione percepita, percezione tattile.
- Indagare sulla presenza di deformità del piede
- Controllo di lesioni pre-ulcerative distali

- Verificare lo stato di igiene del piede
- Verificare il tipo di calzatura utilizzata

In seguito all'esame del piede, ogni paziente può essere assegnato ad una categoria di rischio che dovrebbe guidare la successiva strategia di prevenzione.

Tabella 2 - Classi di rischio IWGDF 2015 e frequenza di screening preventivo

<b>Categoria</b>	<b>Caratteristiche</b>	<b>Frequenza</b>
0	Assenza di neuropatia periferica	Una volta l'anno
1	Neuropatia periferica	Ogni 6 mesi
2	Neuropatia periferica e PAD con /senza deformità distali	Ogni 3-6 mesi
3	Neuropatia periferica e PAD, con pregressa storia di ulcere distali e/o amputazione arti inferiori	Una volta ogni 1-3 mesi

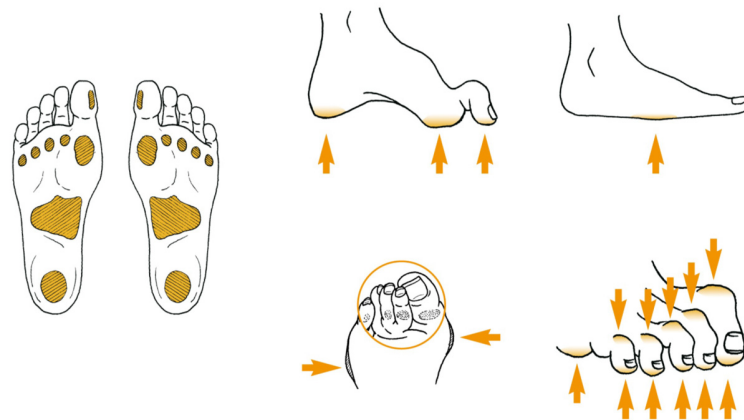
2. La persona che presenta neuropatia sensitiva o una malattia delle arterie periferiche dovrebbero essere esaminate più spesso, in base alla loro categoria di rischio IWGDF (Tabella 2); l'ispezione e l'esame dovrebbero comprendere:

- Anamnesi: indagare su precedenti ulcere e/o amputazioni degli arti inferiori, insufficienza renale cronica terminale, livello di educazione sul piede diabetico, grado di isolamento sociale, difficoltà di accesso all'assistenza sanitaria
- Stato vascolare: storia di claudicatio, dolore a riposo, palpazione dei polsi
- Stato cutaneo: calli, colore e temperatura cutanea, edema
- Ossa e articolazioni: deformità (es. dito a martello o artiglio) o prominenze ossee, limitata mobilità articolare. Esaminare entrambi i piedi con il paziente sdraiato e in piedi
- Valutazione della neuropatia: se nei precedenti controlli la sensibilità era integra
  - Sintomi: formicolii o dolore agli arti inferiori, soprattutto di notte
  - Percezione



- Sensibilità vibratoria con diapason
- Discriminazione sensitiva: puntura di spillo sul dorso del piede, senza penetrare la pelle
- Sensibilità tattile: toccare leggermente la punta delle dita del paziente con la punta del proprio dito indice per 1-2 secondi
- Riflessi achillei
- Calzature: è importante controllare lo stato interno ed esterno delle calzature in quanto ci indicano, in base alle zone più o meno usurate, come il paziente cammina
- Verificare la cura e igiene del piede (es. unghie tagliate in modo non appropriato, scarsa igiene della cute, infezione da funghi superficiali) e la conoscenza riguardo la corretta igiene

*Figura 2 - Aree del piede ad alto rischio di ulcerazione*



### 3. Educazione del paziente, famiglia e operatori sanitari

L'educazione, fornita in modo organizzato e ripetuto dall'infermiere, svolge un ruolo importante nella prevenzione dei problemi del piede. L'obiettivo è quello di migliorare la conoscenza dei pazienti sulla cura del piede, la consapevolezza e l'autogestione,

migliorare le competenze al fine di facilitare l'aderenza a comportamenti adeguati. È importante che le persone affette da diabete imparino a riconoscere i potenziali problemi legati al piede ed essere consapevoli dei passi da compiere se necessario. È importante fornire l'istruzione in varie sessioni, così da far assimilare gradualmente le informazioni al paziente e permettere all'operatore di controllare l'effettiva presa di consapevolezza riguardo i consigli forniti, se vi è la motivazione necessaria per agire e rispettare il consiglio, se il paziente ha sufficiente capacità di autocura. Inoltre, gli operatori sanitari che forniscono le istruzioni, dovrebbero ricevere una formazione periodica per migliorare le proprie competenze nella cura per i pazienti ad alto rischio di ulcerazione del piede.

Elementi chiave per istruire il paziente a rischio:

- Determinare se il paziente diabetico sia in grado di eseguire un controllo quotidiano del piede. In caso contrario discutere con chi può aiutare il paziente in questo compito
- Eseguire ispezione giornaliera del piede, comprese le zone tra le dita. È importante educare il paziente a riferire agli operatori sanitari ogni cambiamento sospetto
- Evitare di camminare a piedi nudi, con le calze senza scarpe o con pantofole sottili, sia a casa che fuori
- Non indossare scarpe troppo strette con bordi irregolari o cuciture irregolari
- Ispezionare le scarpe all'interno prima di indossarle (Figura 3)
- Indossare calze senza cucitura, troppo strette o fino al ginocchio e cambiarle quotidianamente
- Lavare i piedi ogni giorno, con temperatura dell'acqua al di sotto dei 37°, asciugarli con cura e in particolare tra le dita. In caso di paziente con neuropatia

sensitiva importante, è consigliabile far regolare la temperatura dell'acqua da una persona esterna in quanto il paziente non ha la giusta percezione della temperatura.

Evitare di tenere i piedi a bagno troppo a lungo, poiché questa pratica potrebbe favorire macerazioni cutanee e infezioni (19)

- Non utilizzare alcun tipo di riscaldamento per riscaldare i piedi
- Non usare agenti chimici o taglienti per rimuovere i calli e duroni
- Utilizzare emollienti per ammorbidire la pelle secca, ma non tra le dita dei piedi
- Tagliare le unghie dei piedi in maniera dritta
- Far esaminare regolarmente i piedi dal personale sanitario

Figura 3 - Controllo delle scarpe



#### 4. Uso delle calzature adatte

Calzature inadeguate e camminare a piedi nudi, in presenza di neuropatia sensitiva, rappresentano le principali cause di ulcerazione del piede. I pazienti con perdita della sensibilità protettiva dovrebbero avere accesso alle calzature adeguate ed essere incoraggiati a portarle costantemente, sia in casa che fuori. I pazienti senza neuropatia periferica possono scegliere autonomamente le calzature, anche se sono consigliate quelle protettive; per i pazienti con neuropatia devono, invece, fare molta attenzione a quando le scelgono. Le calzature non devono essere né troppo strette né troppo larghe. In caso di scarpa non adeguata a causa della deformità del piede, è bene indirizzare il

paziente per calzature speciali (consulenza e/o costruzione) per ottenere una diminuzione della pressione plantare per ridurre il rischio di formazione di un'ulcera o una sua recidiva

## 5. Trattamento condizione pre-ulcerativa

Si intende la rimozione dei calli, la protezione delle vesciche o il loro drenaggio (se necessario), trattamento di unghie incarnite o ispessite, trattamento antimicotico per infezioni fungine. Ripetere tali trattamenti fino alla completa risoluzione delle condizioni pre-ulcerative; è preferibile che tali manovre vengano eseguite da uno specialista della cura del piede (15)

### 2.3. Valutazione e classificazione del piede diabetico

Per ogni lesione è importante andare a valutare: posizione, dimensioni, colore, bordi, cute perilesionale, temperatura, presenza di segni di infezione e odore. La classificazione più frequentemente adottata, sia per la semplicità sia per la correlazione con il rischio di amputazione è la *Texas Wound Classification* del 1996 (Tabella 3)

Tabella 3 - Texas Wound Classification

	Grado 0	Grado I	Grado II	Grado III
Stadio A	Lesione pre o post ulcerativa completamente epitelizzata	Ulcera superficiale che non interessa tendini, capsule articolari, ossa	Ulcera profonda che interessa i tendini o le capsule articolari	Ulcera profonda che interessa l'osso o l'articolazione
Stadio B	Lesione pre o post ulcerativa completamente epitelizzata <b>con infezione</b>	Ulcera superficiale che non interessa tendini, capsule articolari, ossa <b>con infezione</b>	Ulcera profonda che interessa i tendini o le capsule articolari <b>con infezione</b>	Ulcera profonda che interessa l'osso o l'articolazione <b>con infezione</b>
Stadio C	Lesione pre o post ulcerativa completamente epitelizzata <b>con ischemia</b>	Ulcera superficiale che non interessa tendini, capsule articolari, ossa <b>con ischemia</b>	Ulcera profonda che interessa i tendini o le capsule articolari <b>con ischemia</b>	Ulcera profonda che interessa l'osso o l'articolazione <b>con ischemia</b>
Stadio D	Lesione pre o post ulcerativa completamente epitelizzata <b>con ischemia e infezione</b>	Ulcera superficiale che non interessa tendini, capsule articolari, ossa <b>con ischemia e infezione</b>	Ulcera profonda che interessa i tendini o le capsule articolari <b>con ischemia e infezione</b>	Ulcera profonda che interessa l'osso o l'articolazione <b>con ischemia e infezione</b>

In essa il “Grado” si riferisce all’estensione e profondità dell’ulcera, mentre lo “Stadio” si riferisce alla gravità correlata alla presenza aggiuntiva di infezione, ischemia o entrambe. (20)

Un’ulteriore classificazione adottata è la *Wagner Scale*, che prende in considerazione la profondità dell’ulcera, la presenza di gangrena e il livello di necrosi del tessuto. (Tabella 4)

Tabella 4 - *Wagner Scale*

<b>Ulcer grading</b>	<b>Description</b>
Grade 0	No ulcer but high-risk foot
Grade 1	Superficial ulcer
Grade 2	Deep ulcer, no bony involvement or abscess
Grade 3	Abscess with bony involvement (as shown by X-ray)
Grade 4	Localized gangrene e.g. toe, heel etc
Grade 5	Extensive gangrene involving the whole foot

Note: Grade 1–3 ulcers are termed *non-gangrenous ulcers* and Grade 4 and 5 ulcers are termed *gangrenous ulcers*

È possibile classificare le ferite anche in base al colore del letto della stessa (21) :

- Giallo: indica la presenza di slough

Il tessuto devitalizzato può presentarsi sottoforma di slough, un materiale che aderisce al letto della lesione in filamenti o ammassi ispessiti. In questo tipo di lesione il letto dell’ulcera appare di color giallo, beige o biancastro a seconda della variabilità della combinazione dei componenti dello slough (mix di tessuti devitalizzati, materiale cellulare di sfaldamento, essudato, leucociti e batteri). Se è presente una gran quantità di globuli bianchi, lo slough tende ad assumere un aspetto cremoso

- Verde: indica la presenza di infezione

Le lesioni possono complicarsi con infezioni che possono diffondersi ai tessuti profondi causando fasciti necrotizzanti, osteomieliti, celluliti, batteriemie

associate a rischio di mortalità. Le manifestazioni cliniche possono essere variabili e vanno dal ritardo della cicatrizzazione alla presenza di intenso eritema, calore, tensione locale con crepitio dei tessuti sottostanti, secrezione purulenta, cattivo odore, segni sistematici di sepsi e dello shock settico, nei casi più gravi.

- Rosso: indica il tessuto di granulazione

Il tessuto di granulazione sano ha un aspetto umido, un colore rosso vivo dato dalla vascolarizzazione e indica la progressione della cicatrizzazione

- Nero: indica la necrosi secca

Il tessuto devitalizzato ha la tendenza a disidratarsi e man mano forma uno strato ispessito, duro di colore marrone o nero che aderisce saldamente al letto della lesione o ai margini dell'ulcera. Il tessuto disidratato si contrae, mantenendo in tensione i tessuti circostanti e causando dolore

- Rosa: indica la riepitelizzazione

Aree di color rosa traslucido al di sopra del tessuto di granulazione, costituite da cellule epiteliali migranti dai bordi dell'ulcera che avanzano in modo concentrico fino ad unirsi.

Secondo i segni, sintomi e le caratteristiche dell'ulcera, si possono classificare:

### Piede neuropatico

È una complicanza tardiva del diabete, caratterizzata da segni e/o sintomi di disfunzione dei nervi periferici, in assenza di altre cause possibili dal diabete. I pazienti lamentano crampi notturni, formicolii, parestesie e il dolore tende a regredire con la deambulazione; talvolta è urente, lancinante. I riflessi risultano ridotti o assenti. La cute si presenta ispessita (ipercheratosi), secca in quanto la funzione autonoma può essere

variamente compromessa, con un'alterazione dell'autoregolazione vascolare e della sudorazione; questo comporta delle fessurazioni a livello della cute, soprattutto a carico del tallone, che diventano possibili porte d'ingresso per i germi con conseguente infezione del piede. Il colore della cute non è uniforme e la temperatura risulta aumentata. I polsi periferici sono normali. La presenza di un danno motorio, conseguenza della ridotta innervazione, si rende più evidente nei muscoli del piede favorendo la comparsa di deformazioni: le dita diventano a griffe, l'arco plantare si accentua, le teste metatarsali diventano prominenti, con conseguente sconvolgimento dell'appoggio del piede. La progressione delle deformità aumenta il rischio di ulcerazione poiché aumentano i picchi di pressione, soprattutto in aree non fisiologicamente protette.

L' ulcera neuropatica (Figura 4) si localizza sempre nelle aree di carico plantare, teste metatarsali e zone interfalangee dorsali e le sue dimensioni sono variabili, con i bordi della lesione rotondeggianti e callosi; questo è indicativo del fatto che l'ulcera si è sviluppata, appunto, in un'area in cui il sovraccarico plantare ha determinato inizialmente un callo (ipercheratosi), poi al di sotto di esso, con il persistere dell'sovraccarico, si è formata un'ulcera. Il fondo della lesione è sempre rosso con scarsa tendenza al sanguinamento in quanto il tessuto di granulazione, necessario per i processi riparativi, viene ad essere mortificato dalla persistenza del sovraccarico nella zona; per questo motivo l'ulcera, in assenza di idonei presidi necessari per scaricare il piede, tende a cronicizzare senza mostrare segni di guarigione. Un'altra importante caratteristica è l'assenza di dolore, in quanto le fibre nervose deputate alla trasmissione del dolore vengono lesionate quindi non sono più in grado di trasmettere il dolore. Per questo tipo di lesione è importante impiegare dei presidi che permettano la riduzione del sovraccarico plantare, come ad esempio il gambaletto gessato totale che,

scaricando il carico della persona sulla gamba, riduce significativamente il carico esercitato sulla pianta del piede; questo è un presidio fondamentale per la prevenzione dell'ulcera, per la prevenzione della stessa e per evitare delle recidive. Utile anche andare a rimuovere l'ipercheratosi, attraverso il *debridement*, per favorire la guarigione dell'ulcera. (9) (22) (23) (20)

*Figura 4 - Ulcera neuropatica*



#### *Piede ischemico*

la conseguenza dell'arteriopatia obliterante periferica, che è presente nel 50% dei pazienti con un'ulcera del piede diabetico; questa è un importante fattore di rischio per la guarigione in quanto è in grado di portare da sola a un'amputazione degli arti inferiori (2). La peculiarità clinica dell'arteriopatia obliterante nel diabetico è la sua rapida progressione e la sua espressione topografica è prevalentemente distale e bilaterale, coinvolgendo soprattutto i vasi al di sotto del ginocchio; questo rende il quadro più grave, poiché le arterie interessate hanno una minor capacità di sviluppare circoli collaterali. Altro aspetto importante da prendere in considerazione è la presenza di comorbidità: nel soggetto con vasculopatia periferica è presente nel 50% dei casi una coronaropatia associata, nel 30% patologia carotidea e entrambi i quadri coesistono nel



15-20% dei casi. Inizialmente i sintomi come la claudicatio o il dolore a riposo sono spesso assenti, o meglio inavvertiti per la presenza concomitante della neuropatia periferica, che non permette la percezione della sintomatologia. Le caratteristiche cliniche del piede ischemico sono: cute fredda e con marezzature cianotiche e pallida (più evidente quando il piede viene innalzato), secca con fessurazioni nei talloni e nelle zone marginali, dolente sia durante la marcia che a riposo notturno, atrofia dei tessuti molli sottocutanei, polso pedidio e tibiale posteriore è ridotto o assente. I riflessi sono normali. (20)

Le ulcere ischemiche (Figura 5) si sviluppano prevalentemente sulle punte o nei bordi laterali dei piedi e nel margine laterale-mediale del calcagno. Si presentano con margini netti, iperemici, con un fondo spesso necrotico o con tessuto di granulazione.

L'elemento centrale del trattamento delle lesioni ischemiche è la possibilità di migliorare il flusso all'arto interessato dalla lesione per aumentare la quantità di sangue che arriva all'ulcera. In questo caso sono necessari interventi di "rivascolarizzazione", interventi che appunto permettono di aumentare il flusso sanguigno a livello del piede, come by-pass ma sono degli interventi chirurgici molto lunghi e spesso molto impegnativi per i pazienti diabetici con altre comorbidità (insufficienza renale, scompenso cardiaco etc.) (9). La medicazione di questo tipo di ulcere dovrà avere delle caratteristiche, come:

- Costituire una barriera per eventuali agenti esterni
- Non aderire al letto della ferita
- Garantire l'isolamento termico
- Minimizzare il dolore procedurale
- Controllare il grado di umidità della ferita
- Gestire la produzione di essudato

- Avere un buon rapporto costo/beneficio

*Figura 5 - Piede ischemico*



### *Piede neuro-ischemico*

Coesistenza sia la patologia neuropatica che la patologia ischemica, soprattutto nei soggetti di età avanzata, le stime indicano che 1/3 della popolazione diabetica ne è affetto, mentre la metà dei pazienti soffre della patologia neuropatica e il restante 15% presenta il piede ischemico. (22)

### *Piede infetto*

L' infezione del piede diabetico è un problema sempre più comune ed è legato alla durata della malattia e viene definita come l' invasione e la proliferazione di microrganismi nei tessuti, molli o nell'osso, con induzione di una risposta infiammatoria da parte dell'ospite, seguita solitamente dalla distruzione dei tessuti; solitamente inizia da una soluzione di continuo cutanea, in un sito di trauma o ulcerazione. In questi casi coesistono la neuropatia e l' ischemia: la prima è la principale causa di traumi e/o ulcerazioni, mentre la seconda aumenta il rischio di comparsa di un' infezione, la quale rappresenta una grave minaccia per l' arto interessato e deve essere valutata e trattata tempestivamente. I fattori che predispongono all' infezione

sono: lesione profonda, di lunga durata o ricorrente o ad eziologia traumatica, alterazioni del sistema immunitario legate al diabete e insufficienza renale cronica. Il piede diabetico infetto può essere acuto e cronico: il primo è caratterizzato da ascessi e/o flemmoni, gangrena umida e gassosa, fascite/cellulite necrotizzante ed è un'urgenza chirurgica; il secondo, invece, è caratterizzato da un'ulcera che presenta segni di infezione locale (dolore, calore, arrossamento, edema, rossore o secrezioni purulente) ed è bene andare a valutare anche altri possibili segni di infezione come assenza di segni di guarigione, tessuto friabile e sanguinante, modifica delle caratteristiche e della qualità dell'essudato, aumento delle sottominature e bordo non ben definito.

Può essere affetto da osteomielite, una complicanza che colpisce l'osso e mantiene attivo il focolare dell'infezione evitando che la lesione guarisca; il trattamento prevede l'utilizzo dell'antibioticoterapia e in casi più complessi la chirurgia. (22)

I sintomi sistemici (es. febbre, brividi) con leucocitosi o con significativi disturbi metabolici sono rari nei pazienti che presentano l'infezione del piede, ma la loro presenza indica una forma più grave, potenzialmente con pericolo per l'arto.

*Figura 6 - Piede infetto*



Si possono prendere in considerazione due classificazioni proposte dall'IDSA e dall'IWGDF che descrivono come definire sia la presenza che la gravità dell'infezione (Tabella 5). (23)

Tabella 5 - Classificazione clinica delle infezioni con definizioni secondo IDSA/IWGDF

<b>Non infette: Assenza di segni o sintomi locali di infezione</b>	<b>1 (Non infette)</b>
<b>Infette:</b>	<b>2 (Lieve infezione)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Almeno 2 dei seguenti elementi presenti:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema locale e indurimento</li> <li>• Eritema &gt; 0.5 cm* perilesionale</li> <li>• Locale dolorabilità o dolore</li> <li>• Calore locale</li> <li>• Secrezione purulenta</li> </ul> </li> <li>-Altre cause di una risposta infiammatoria della cute dovrebbero essere escluse (ad esempio, traumi, gotta, Neuroosteoartropatia di Charcot acuta, frattura, trombosi, stasi venosa)</li> <li>-L'infezione coinvolge solo la cute o tessuto sottocutaneo (senza il coinvolgimento dei tessuti più profondi e senza manifestazioni sistemiche come descritto di seguito).</li> <li>-Qualsiasi eritema presente si estende &lt;2 cm * intorno alla ferita</li> <li>- Non ci sono segni sistemici o sintomi di infezione (vedi sotto)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'infezione coinvolge strutture più profonde (es. osso, articolazioni, tendini, muscoli) oppure eritema che si estende &gt;2 cm dal margine lesione</li> <li>- Assenza di segni o sintomi sistemici di infezione (vedi sotto)</li> </ul>	<b>3 (Moderata infezione)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualsiasi infezione del piede con la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), con ≥2 dei seguenti elementi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura &gt;38° o &lt;36° C°</li> <li>• Frequenza cardiaca &gt;90 bpm</li> <li>• Ritmo respiratorio &gt;20 respiri/minuto o PaCO<sub>2</sub> &lt; 4.3 kPa (32 mmHg)</li> <li>• Globuli bianchi &gt;12,000 o &lt;4,000/mm<sup>3</sup>, o &gt;10% forme immature</li> </ul> </li> </ul>	<b>4 (Severa infezione)</b>

Per una valutazione accurata di un'ulcera, di solito come primo approccio si attua una pulizia chirurgica con rimozione del tessuto necrotico, se presente, per visualizzare meglio la ferita. Cruciale per classificare un'infezione del piede è la valutazione iniziale della profondità e dell'estensione dei tessuti coinvolti, determinare l'adeguatezza della perfusione arteriosa e l'eventuale necessità di rivascolarizzazione. La gravità dell'infezione guida gran parte della scelta della terapia antibiotica empirica e la sua via di somministrazione, aiuta a determinare la necessità di ricovero, la necessità e i tempi del trattamento chirurgico e la probabilità di amputazione. (23)

Le lesioni si possono classificare per la loro gravità, in relazione al rischio di amputazione dell'arto e al rischio di vita del paziente stesso suddividendo le lesioni in:

- Non *limb-threatening* (non a rischio amputazione): lesioni superficiali, assenza di cellulite, assenza di ischemia
- *Limb-threatening* (a rischio amputazione): ulcere profonde, osteomielite
- Ulcere superficiali in presenza di ischemia
- Cellulite perilesionale > 2cm
- *Life-threatening* (a rischio di vita): stato settico (20)

#### **2.4. *Trattamento ulcere piede diabetico***

Esistono diversi presidi medici disponibili per medicare le ferite e la scelta dipende dal tipo di lesione, livello di essudato e dallo stadio di guarigione. (24)

L'obiettivo principale delle procedure di gestione delle ulcere cutanee è quello di eliminare dal letto della ferita tutte le condizioni *non-healing* (ostacolo per la guarigione) e di sviluppare e proteggere le condizioni *pro-healing* (favorevoli la guarigione) (25) per prevenire gravi conseguenze come l'amputazione e la riduzione della qualità di vita. Il trattamento deve avvenire gradualmente: il primo step fondamentale è quello di trattare l'infezione, se presente, che può essere valutata attraverso la scala IDSA vista in precedenza. Successivamente sarà necessario valutare la presenza di insufficienza arteriosa, in quanto è l'elemento chiave per la guarigione della lesione e per la distribuzione dell'antibiotico sistemico in caso di terapia. Il successo del trattamento dipende dalla severità dell'ulcera, dal grado di vascolarizzazione dell'arto, dalla presenza o meno di infezione, dalla compliance del paziente, dal corretto scarico di pressione della ferita e dai meccanismi d'azione della terapia. (26) (27)

Alla base della cura della ferita vi è un regolare *debridement* per rimuovere fibrina e tessuti non vitali, così da esporre il fondo della ferita per facilitare la guarigione (28)

### Debridement:

Si fa riferimento alla rimozione in profondità di tessuti aderenti, non vitali o contaminati da una ferita, e deve essere distinto dall'atto della detersione, definita come rimozione della sporcizia. Deve essere inteso come un processo, utilizzato possibilmente in combinazione con altri approcci terapeutici, con la finalità di creare una situazione vantaggiosa per la ferita che accelera la guarigione

Obiettivi del debridement:

- Rimuovere: necrosi, slough, escara, tessuto danneggiato, fonti di infezione, fonti di infiammazione, essudato, materiale sieroso-crosto, ipercheratosi, pus, ematomi, corpi estranei, detriti, frammenti ossei
- Diminuire: odore, essudato e eccesso di umidità
- Stimolare: margini della ferita ed epitelizzazione
- Migliorare la qualità di vita (29)

Per poter applicare nella pratica clinica il concetto di preparazione della ferita, l'*International Wound Bed Preparation Advisory Board* ha introdotto l'acronimo "TIME" (*Tissue, Infection or Inflammation, Moisture imbalance, Epidermal margin*) (Tabella 6) per definire quali sono i componenti fondamentali da considerare: è una struttura dinamica per individuare 4 aree cliniche che devono essere prese in considerazione nella preparazione del letto della ferita e che corrispondono ad anomalie fisiopatologiche, la cui correzione facilita il processo fisiologico di guarigione. Questo schema permette un approccio completo al trattamento delle lesioni croniche, in quanto permette all'operatore di:

- Osservare il letto della lesione
- Individuare gli elementi da correggere attraverso la valutazione di segni clinici

- Definire gli interventi più appropriati che portino a rimuovere le barriere che ostacolano la guarigione
- Scegliere e valutare l'efficacia di eventuali misure terapeutiche

Tabella 6 - Valutazione della ferita secondo lo schema T.I.M.E

<b>TIME</b> <b>Osservazioni</b> <b>cliniche</b>	<b>T</b> <b>Tessuto</b> <b>necrotizzato/</b> <b>devitalizzato</b>	<b>I</b> <b>Infezione/</b> <b>Infiammazione</b>	<b>M</b> <b>Macerazione/</b> <b>Secchezza</b>	<b>E</b> <b>Epidermide/</b> <b>Margini non</b> <b>sottominati</b>
<u>Cosa</u> <u>osservare</u>	Presenza di abbondante tessuto necrotico o devitalizzato, slough, depositi di fibrina, escara dura	Cambiamento di colore del letto della ferita, calore della cute, aumento di dolore, edema, eritema (> 2cm), essudato sieroso o purulento, cattivo odore, tessuto di granulazione rosso vivo e sfaldabile, fistole, segni sistemici come febbre	La lesione presenta: eccesso di essudato oppure eccessiva secchezza	Attenzione focalizzata sui margini.  In assenza di necrosi, infezione ed essudato, i margini sono: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ipertrofici?</li> <li>• sottominati?</li> <li>• è presente tessuto di granulazione alterato?</li> <li>• persiste dolore ?</li> </ul>
<u>Elementi da</u> <u>correggere</u>	Presenza di tessuto necrotico/ devitalizzato: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostacola la valutazione di</li> </ul>	L'infezione favorisce la cronicizzazione ostacolando la guarigione. La	L'eccesso di essudato: <ul style="list-style-type: none"> <li>• provoca la macerazione dei margini</li> </ul>	Mancata chiusura della lesione data da inefficace risposta cellulare (in particolare i fattori

	<p>forma, dimensione e profondità della lesione</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• incrementa le infezioni, ostacola il processo di riepitelizzazione</li> <li>• impedisce la guarigione</li> </ul>	<p>presenza costante di un'area infetta richiama una risposta infiammatoria imponente che combinata ad una attività ridotta dei fattori di crescita contribuisce a danneggiare l'area della lesione</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• crea un ambiente ostile alla proliferazione dei fattori di crescita.</li> </ul> <p>L'eccessiva secchezza del letto della ferita: frena la migrazione delle cellule epiteliali</p>	<p>di crescita) e arresto della proliferazione delle cellule cutanee (cheratinociti)</p>
<p><u>Come intervenire</u></p>	<p>Debridement o sbrigliamento, occasionale o ripetuto. Il Debridement può essere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chirurgico</li> <li>• enzimatico</li> <li>• autolitico</li> <li>• meccanico</li> </ul>	<p>Preparazione del letto della ferita mediante:</p> <p><b>Detersione:</b> per la rimozione di detriti cellulari o microrganismi</p> <p><b>Debridement:</b> per migliorare le difese locali e ridurre l'infezione in atto</p> <p><b>Antisepsi:</b> mediante moderni <b>antisettici</b></p>	<p><u>Medicazioni avanzate</u></p> <p>Per l'eccesso di essudato:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schiume di poliuretano</li> <li>• idrocolloidi</li> <li>• alginati di calcio</li> <li>• gel di poliuretano</li> <li>• film di poliuretano (più adatti per la fase di</li> </ul>	<p>Rivalutazione della ferita, del paziente (presenza di cause concomitanti come malnutrizione, vasculopatia, alcolismo, malattie autoimmuni) e delle cause e considerare una terapia alternativa. Se tutti i punti del TIME sono stati rivalutati e corretti e la ferita presenta un letto ben preparato ma comunque non</p>



		<p><b><u>a rilascio di argento</u></b> o iodio.</p> <p>L'utilizzo di antibiotici sistemici è raccomandato solo in caso di infezioni gravi o potenzialmente letali. Valutazione e trattamento di eventuali fattori concomitanti come:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• scompenso glicemico</li> <li>• malnutrizione</li> <li>• alcolismo.</li> </ul> <p><u>Esame colturale</u></p>	<p>riepitelizzazione)</p> <p>Per la secchezza eccessiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idrogel (per ulcere necrotiche secche)</li> <li>• bendaggio compressivo graduato che riduce l'edema e l'essudato (per le ulcere di tipo venoso degli arti inferiori)</li> <li>• Terapia con presidio a pressione negativa (VAC) indicato per ulcere di notevole dimensione</li> </ul>	<p>riesce a guarire, allora sono necessarie terapie innovative che attivino e sollecitino il processo di guarigione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• innesti cutanei autologhi</li> <li>• fattori di crescita</li> <li>• cellule staminali</li> <li>• cute artificiale</li> <li>• prodotti di bioingegneria</li> </ul>
--	--	---	---	---

<u>Obiettivi</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fondo deterso</li> <li>• Riattivata funzionalità delle proteine della matrice extracellulare</li> </ul>	<p>Sorveglianza dell'infiammazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le citochine e l'attività proteasica sono ridotte mentre aumenterà l'operosità dei fattori di crescita</li> </ul> <p>Riduzione della carica batterica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ridurre l'edema, evitare la macerazione</li> <li>• Evitare la secchezza eccessiva e facilitare la migrazione delle cellule epiteliali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cellule più responsive</li> <li>• Migrazione dei cheratinociti</li> </ul>
<u>Risultati attesi</u>	Fondo della lesione vitale	Controllo dell'infiammazione e dell'infezione	Bilancio dei fluidi	Proliferazione dei margini epiteliali

I principi del TIME devono servire come una checklist per verificare e assicurarsi che tutti gli interventi siano stati eseguiti nel modo migliore e in appropriatezza. (30)

### Tipi di debridement

- Autolitico: descrive un processo fisiologico in tutti tipi di ferite che è supportato tramite una strategia di gestione in ambiente umido. I prodotti si possono trovare sotto diverse forme: idrogel, idrocolloidi
- Enzimatico: sfrutta gli enzimi proteolitici, in gel o unguento, che dovrebbero agire in sinergia con gli enzimi endogeni. Possono essere utilizzati in pazienti con problemi di sanguinamento. Hanno la funzione di idrolizzare i legami peptidici al fine di facilitare la rimozione del tessuto non vitale della ferita. Per

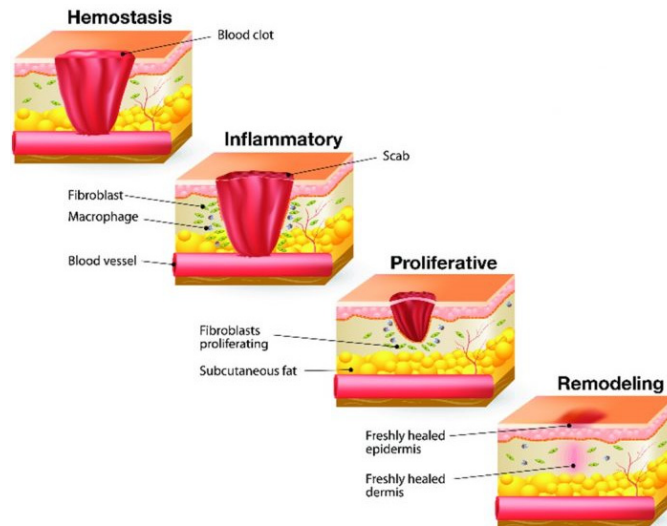
garantire l'efficacia, deve sempre essere presente un livello di umidità sufficiente nel letto della ferita. Possono essere: collagenasi, fibrolisina, streptochinasi etc.

- Larve Lucilla: terapia con larve di mosca, solitamente di *Lucilla Sericata*, vengono collocate su ferite necrotiche/con slough. Le secrezioni delle larve contengono sostanze antibatteriche che riducono la carica batterica (effetto batteriostatico) e enzimi proteolitici che provocano la degradazione dell'escara attraverso la disgregazione della matrice di collagene. Con l'avvento della terapia antibiotica e l'avanzamento della tecnica chirurgica, l'impiego della terapia larvale è diminuito e viene impiegato soltanto nelle ferite croniche come ultima risorsa. Negli ultimi anni, con l'aumento dei ceppi di batteri antibiotico-resistenti come MRSA, questa terapia sta riemergendo.
- Chirurgico e con taglienti: è un metodo rapido di sbrigliamento. Si definisce "debridement con taglienti" una procedura chirurgica minore, eseguita al letto del paziente che implica la rimozione di tessuto con bisturi o forbici. Si definisce invece "debridement chirurgico" una procedura eseguita in anestesia generale, utilizzando vari strumenti chirurgici. Questa tecnica dovrebbe essere presa in considerazione soltanto se le altre tecniche sono inefficaci. Il presunto coinvolgimento delle strutture profonde e le complicanze sono indicazioni relative per lo sbrigliamento chirurgico, in quanto un possibile sanguinamento importante, dovuto al danneggiamento dei vasi, potrebbe richiedere un approccio chirurgico per arrestarlo. Lo sbrigliamento chirurgico può essere un metodo pertinente in gravi casi di infezione della ferita. Il debridement con taglienti può essere eseguito da qualsiasi professionista sanitario senza un background chirurgico, mentre lo sbrigliamento chirurgico deve essere eseguito solamente da un chirurgo.

- **Meccanico:** implica l'uso di medicazioni a base di garze asciutte, bagnato-asciutto, impregnate/paraffinate o una medicazione in fibre monofilamento per il rimuovere il tessuto non vitale dal letto della ferita. Il meccanismo di azione varia in base al tipo di medicazioni utilizzate:
  - Garze bagnato-asciutte: sulla ferita si applicano medicazioni in garza inumidite e man mano che il tessuto devitalizzato si asciuga, si re-indurisce attaccandosi alle garze. Quando la medicazione viene rimossa, il materiale aderente viene tirato via
  - Medicazione in fibre monofilamento: il lato della garza a contatto con la ferita viene inumidito e strofinato delicatamente per 2-4 minuti (29)

### 2.4.1. Processo di guarigione della ferita

Figura 7 - Processo di guarigione delle ferite



La risposta dell'organismo ad una soluzione di continuo è un processo fisiologico dinamico e interattivo, caratterizzato da un complesso di eventi che coinvolgono diverse componenti biologiche come citochine pro-infiammatorie, fattori di crescita cellulari, matrice extracellulare, cellule ematiche e parenchimali. (8)

Indipendentemente dal tipo di ferita e dall'entità della perdita tissutale, il processo fisiologico di riparazione tissutale viene suddiviso in 4 fasi:

- Emostasi: permette di proteggere il corpo da un'eccessiva fuoriuscita di sangue e da un'aumentata esposizione alla contaminazione batterica. In questa fase la perdita di sostanza viene sostituita da un coagulo ematico, costituito da una rete di fibrina nella quale sono contenuti globuli rossi, globuli bianchi, piastrine ed altri componenti del sangue. La durata può variare da alcuni secondi ad alcuni minuti
- Infiemmazione: ha una durata dai 3 ai 5 giorni e si può manifestare clinicamente attraverso la presenza di dolore (dolor), eritema (rubor), edema (tumor) e ipertermia (calor) nella zona interessata. Si ha una vasodilatazione causata dal rilascio di sostanze vasoattive come istamina, serotonina e chinina prodotte dalle cellule lese. Entrano in azione i macrofagi e neutrofili per rimuovere dal letto della ferita i detriti cellulari e batteri. La fase infiammatoria, inoltre, induce la fase proliferativa, in quanto vengono rilasciati dei fattori di crescita, ma se questo non avviene la ferita può cronicizzare.
- Proliferazione: è caratterizzata da una serie di eventi diretti verso la ricostruzione della componente vascolare, del tessuto lesso e della cute che andrà a riepitelizzare la ferita; ha una durata che va dai 3 ai 24 giorni. Le principali attività nel corso di questa fase sono il riempimento della ferita con il tessuto di granulazione, la contrazione della ferita e la rimarginazione della ferita attraverso l'epitelizzazione. Vi è un'importante attività di angiogenesi, nella creazione di una rete di capillari e arteriole. I fibroblasti, cellule originatisi dal connettivo, penetrano nella ferita lungo i filamenti che costituiscono la rete di fibrina, sostituendoli con fibre dotate di elevata capacità contrattile (miofibrille) per poter

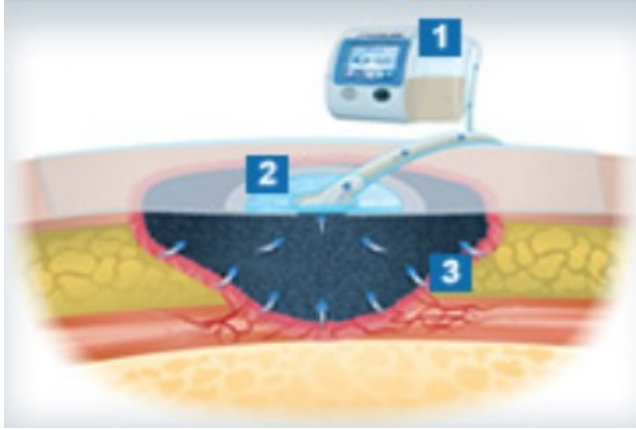
contrarre i margini della ferita; inoltre, i fibroblasti sintetizzano il collagene, che fornisce la matrice per sostenere la riepitelizzazione.

- Riepitelizzazione: si basa sulla migrazione delle cellule epiteliali dai margini della ferita e continua fino a quando questa non è completamente ricoperta dal neo-epitelio. Con il passare del tempo, diminuisce il numero e l'attività dei fibroblasti, i capillari sanguigni si riducono e aumentano le fibre collagene; avviene così la trasformazione del tessuto di granulazione in tessuto cicatriziale, le cui caratteristiche sono la scarsa elasticità, l'irrorazione ed innervazione ridotta, la modesta epitelizzazione.
- Rimodellamento: conosciuto anche come “fase di maturazione”, è l'ultimo step della guarigione delle ferite e ha una durata che varia dai 21 giorni fino ai 2 anni. Questo processo porta alla formazione di una cicatrice solida che si contrae progressivamente grazie all'azione delle miofibrille. Vi è una progressiva diminuzione dell'eccesso di collagene e matrice cellulare. Il turn-over del collagene è controllato da alcuni enzimi (metalloproteasi), deputati alla sua degradazione; presentano un'accentuata attività nelle ulcere croniche e questo porta ad un ritardo nel processo di riparazione tissutale.

(8) (31) (32)

### 2.4.2. Terapia a pressione negativa

Figura 8 - Sistema Integrato VAC Therapy



La terapia a pressione negativa è un sistema non invasivo, fornito da *VAC Therapy system*, che agisce localmente in corrispondenza di una ferita creando un'ambiente a pressione negativa controllata, che va a ridurre l'edema, drenando i fluidi e le sostanze in eccesso, ottimizza il flusso sanguigno, prepara il letto della ferita creando un microambiente umido che promuove la formazione del tessuto di granulazione e la neoangiogenesi, accelerando così il processo di guarigione; rappresenta quindi un trattamento aggiuntivo usato in wound care nel momento in cui l'ulcera non mostra segni di guarigione significativi con le medicazioni avanzate.

Il Sistema Integrato V.A.C Therapy (Figura 8) è composto da tre componenti: una fonte aspirante provvista di serbatoio per la raccolta del materiale drenato ①, un tubo per il drenaggio ②, una schiuma di poliuretano sterile ritagliabile da posizionare nella ferita, con proprietà antibatteriche ③ e una pellicola adesiva gas-permeabile per sigillare la ferita stessa. Sul mercato sono disponibili anche schiume di poliuretano con argento, per ulcere colonizzate o infette in corso di trattamento.

Può essere anche utilizzata una garza in sostituzione alla schiuma di poliuretano per quei pazienti sensibili al dolore, con ferite superficiali o irregolari, ferite sottominate o

fistole esplorate. Le medicazioni in schiuma di poliuretano si adattano meglio alle ferite con contorni regolari. Esistono inoltre anche dei sistemi che instillano in misura controllata prodotti antisettici e antibatterici direttamente sulla ferita. Si consiglia, prima di applicare la spugna, di detergere con garze sterili e soluzione fisiologica il letto della ferita, per favorire così l'azione del dispositivo.

Il cambio della schiuma è raccomandato ogni 48 ore per gli adulti e giornalmente per gli adolescenti e bambini.

Il sistema è programmato per erogare una pressione negativa con valori compresi fra -200 mmHg e -50 mmHg e in base al tipo di ferita e alla sede anatomica, può essere applicata in modo continuo o intermittente; in questo modo si applicano delle forze, conosciute come macrodeformazioni e microdeformazioni, che creano un ambiente un ambiente favorevole alla crescita del tessuto di granulazione.

Per macrodeformazione si intende lo stiramento visibile che avviene quando la pressione negativa contrae la schiuma, quindi:

- Avvicina i lembi della ferita
- Permette un contatto diretto e completo con il letto della ferita
- Distribuisce uniformemente la pressione
- Elimina l'essudato e il materiale infetto

Per microdeformazione, invece, si intende la deformazione a livello cellulare che comporta uno stiramento delle cellule; la sua azione è quella di:

- Ridurre l'edema (fluido interstiziale)
- Promuovere la perfusione
- Aumentare la proliferazione e migrazione cellulare
- Promuovere la formazione di tessuto di granulazione (33)



Il trattamento viene effettuato fino alla chiusura dell'ulcera o quando vi è una formazione sufficiente di tessuto di granulazione per far sì che la ferita guarisca per prima o seconda intenzione.

Questa tecnologia, tuttavia, può essere scomoda per il paziente a causa del rumore della pompa, la mancanza di portabilità e può essere associato ad alti costi. Da pochi anni sono in commercio anche dei sistemi semplificati: alcuni di essi non utilizzano più un contenitore per la raccolta dei fluidi (*canister*), ma permettono all'essudato prodotto dalla ferita di evaporare mediante una medicazione ad elevata traspirabilità; altri sono completamente meccanici e presentano una molla d'acciaio che agisce tramite un sistema elastico, il quale crea un vuoto parziale che può arrivare anche a -200 mmHg. Sono piccoli sistemi monouso, comodi per i pazienti autonomi e possono essere posizionati al di sotto degli indumenti così da essere invisibili e si utilizzano soprattutto per pazienti assistiti a domicilio o ambulatorialmente.

Questi dispositivi inoltre, avendo un minor impatto visivo, aiutano il paziente ad affrontare meglio la terapia e a preservare una miglior immagine corporea.

La terapia a pressione negativa è indicata in molti tipi di ferite acute e croniche e si prende in considerazione quando queste:

- Non progrediscono verso la guarigione nei tempi previsti
- Sono localizzate in un punto disagiata oppure hanno una dimensione tale da rendere problematica un'adeguata sigillatura con le medicazioni tradizionali
- Richiedono una riduzione delle dimensioni prima di procedere ad una chiusura chirurgica
- Sono state trattate con *debridement* chirurgico

- Hanno un'etiologia vascolare (è prevista SOLO dopo la rivascolarizzazione e in casi di guarigione per seconda intenzione)
- Amputazione con moncone aperto e toilette chirurgica

Mentre è controindicata quando si presentano situazioni come:

- Presenza tessuto necrotico con presenza di escara
- Lesioni che presentano infezioni profonde
- Osteomieliti non trattate
- Fistole non enteriche e non esplorate (si consiglia una radiografia o ecografia dei tessuti molli di controllo per visionare l'entità della tunnelizzazione)
- Lesioni neoplastiche
- Esposizione di vasi, nervi, anastomosi, organi
- Etiologia neuropatica dell'ulcera diabetica. (26) (27) (34) (35)

### ***2.4.3. Medicazioni avanzate***

Le medicazioni avanzate sono materiali di copertura con caratteristiche di biocompatibilità. La fase della scelta della medicazione idonea e appropriata al caso è un momento cruciale nel percorso di cura, in quanto una scelta errata potrebbe compromettere la guarigione o peggiorarne il decorso.

Le medicazioni possono dividersi in primarie e secondarie: le prime vanno a contatto diretto con la ferita, mentre le altre ancorano la primaria alla cute.

Nella gestione di una lesione è necessario identificare l'etiologia poi, successivamente, bisognerà orientarsi verso gli obiettivi principali come:

- Creare o mantenere ambiente umido
- Gestione dell'essudato

- Preservare i margini della lesione
- Prevenire o trattare l'infezione
- Rimuovere il tessuto devitalizzato (necrosi)
- Mantenere la temperatura costante
- Educare il paziente ed i familiari

Tali obiettivi si possono perseguire attraverso la scelta appropriata di una singola medicazione avanzata o, in alternativa, da una loro combinazione. La domanda può sorgere spontanea: come scegliere la medicazione più adatta? Nel 2011 è stata effettuata una revisione della classificazione delle medicazioni, basata sugli obiettivi clinici e sulla categorizzazione dal punto di vista funzionale, così da aiutare l'operatore sanitario nella scelta della medicazione più opportuna (36). Successivamente, nel 2014, l'Associazione Italiana Ulcere Cutanee (AIUC) ha proposto di suddividere le medicazioni in quattro categorie:

- Medicazioni favorevoli l'autolisi e sbrigliamento (*debridement*)
- Medicazioni favorevoli la granulazione
- Medicazioni antimicrobiche
- Medicazioni riepitelizzanti eudermiche

Grazie a questa classificazione, la scelta della medicazione si basa su più criteri. (37)

Sulla base di queste considerazioni, nel 2016 sono stati individuati, in Italia, i parametri funzionali delle principali categorie di medicazioni (Tabella 7)

Tabella 7 - Parametri valutati e le rispettive categorie di medicazioni esaminate

Parametri valutati	Categorie di medicazioni esaminate
Capacità di gestione dei fluidi (Fluid Handling Capacity -FHC)	Schiume in poliuretano waterproof, idrocolloidi
Capacità di assorbimento in presenza di eccesso di liquido (Free swell absorptive capacity)	Schiume in poliuretano waterproof e non waterproof, medicazioni in alginato, medicazioni a base di fibre di cellulosa chimicamente modificata, idrocolloidi
Traspirabilità (Moisture Vapour Transmission Rate-MVTR)	Schiume in poliuretano non waterproof
Ritenzione sotto pressione	Schiume in poliuretano waterproof e non waterproof, medicazioni in alginato, idrocolloidi, medicazioni a base di fibre di cellulosa chimicamente modificata
Deformazione volumetrica	Schiume in poliuretano waterproof e non waterproof, medicazioni in alginato, idrocolloidi, medicazioni a base di fibre di cellulosa chimicamente modificata
Diffusione laterale e verticale	Schiume in poliuretano waterproof e non waterproof
Caratteristiche di dispersione	Schiume in poliuretano waterproof e non waterproof, medicazioni in alginato e medicazioni a base di fibre di cellulosa chimicamente modificata
Impermeabilità	Schiume in poliuretano waterproof, idrocolloidi
Resilienza	Schiume in poliuretano waterproof e non waterproof
Viscosità	Idrogel
Capacità d'idratazione	Idrogel

#### Capacità di gestione dei fluidi:

questo parametro indica la capacità della medicazione di gestire l'essudato ed è influenzato dalla traspirabilità e dalla capacità di assorbimento; un buon rapporto tra questi due elementi consente di limitare il cambio della medicazione, così da ridurre i costi del trattamento e l'interruzione del processo di guarigione.

#### Capacità di assorbimento:

maggiore è la capacità assorbente, migliore sarà la rimozione dell'essudato dalla ferita e il mantenimento di un ambiente umido

Traspirabilità:

permette l'evaporazione della componente acquosa dell'essudato e aumenta la capacità assorbente della medicazione.

Ritenzione sotto pressione:

misura la quantità di fluido che è in grado di trattenere la medicazione saturata. È un parametro importante per valutare la qualità della medicazione, in quanto maggiore è la capacità di trattenere i fluidi, minore sarà il rischio di danneggiare la cute perilesionale.

Deformazione volumetrica:

variazione di volume che si può verificare in una medicazione a contatto con l'essudato, rispetto al suo volume a secco; risulta un parametro importante per la scelta della dimensione della medicazione in relazione alla superficie e al volume della lesione.

Diffusione laterale dell'essudato:

indice di cattiva performance della medicazione, in quanto può portare al danneggiamento della cute perilesionale.

Diffusione verticale dell'essudato:

capacità della medicazione di coinvolgere l'essudato assorbito verso la superficie esterna, consentendo l'evaporazione della componente acquosa, l'aumento della capacità di assorbimento e la salvaguardia della cute perilesionale.

Caratteristiche di dispersione

mantenimento dell'integrità, a contatto con l'essudato, delle medicazioni a base di fibre di cellulosa e di alginati. È un parametro importante da considerare per evitare l'inquinamento del letto della ferita da parte di eventuali frammenti delle medicazioni

stesse che ostacolerebbero il processo di guarigione e aumenterebbero il rischio di infezione.

### Impermeabilità

Capacità della medicazione primaria di garantire la protezione della lesione da agenti contaminanti esterni.

### Resilienza

Capacità della medicazione di non subire deformazioni in seguito a pressione, cioè la sua capacità di distribuire uniformemente la pressione sul letto della lesione.

### Viscosità

Capacità di adesione al letto della lesione e di mantenimento della corretta posizione anche contro gravità.

### Capacità d'idratazione

È correlata con la perdita in peso dell'idrogel: maggiore è la riduzione in peso maggiore è la sua capacità di idratazione. Un gel con alta affinità ai fluidi facilita la reidratazione del tessuto necrotico, favorendo il *debridement* autolitico. (38)

Le principali categorie di medicazioni avanzate sono:

1. Alginati: sono medicazioni a base di Sali di calcio e sodio, acido alginico altamente assorbenti. Vengono utilizzate per lesioni a spessore parziale o totale con un'essudazione media – intensa, per lesioni infette, cavitari, con sottominature. Possono essere associate a ioni d'argento a carattere antisettico. A contatto con la ferita, l'alginato forma un gel che può essere poi rimosso cambiando la medicazione oppure tramite il risciacquo della ferita con soluzione salina.

2. Collagene: matrici a base di collagene utilizzate come medicazioni primarie in lesioni granuleggianti ad essudato lieve o moderato, fibrinose.
3. Idrocolloidi: sono medicazioni occlusive, generalmente composte da gelatina, pectina e particelle di carbossimetilcellulosa, sospese su differenti polimeri e su film adesivo permeabile al vapore. Quando vengono a contatto con il letto della ferita, si forma un gel che favorisce un ambiente umido. Vengono utilizzate su lesioni a spessore parziale o totale, lesioni con essudato minimo, con tessuto necrotico da rimuovere. È utile per sbrigliare lo slough (debridement autolitico);
4. Idrofibre: medicazioni costituite da fibre di carbossimetilcellulosa sodica pura con un elevato grado di assorbenza che gelificano a contatto con l'essudato trattenendolo senza rilasciarlo;
5. Idrogel: sono costituiti da polimeri insolubili reticolati (es. sostanze poliglucosidiche ad alta saturazione d'acqua, fino al 96% di acqua) in forma di gel amorfo, garze impregnate o placche. Queste medicazioni sono progettate per assorbire l'essudato o reidrattare la ferita a seconda dei livelli di umidità della stessa. Vengono utilizzati in lesioni a spessore parziale o totale, con scarso essudato, con escara, necrosi e lesioni infette. Possono essere associate a medicazioni secondarie;
6. Medicazioni non aderenti: costituite da un singolo strato di rete tessuta che quando viene messo a contatto con la base della lesione agisce come materiale con una bassa aderenza. Può essere costituita da poliestere, poliammide, viscosa o cotone. Possono essere impregnate di svariati prodotti per ridurre l'adesività e permettono comunque all'essudato della lesione di passare alla medicazione secondaria. Possono proteggere la base delle lesioni dai traumi durante i cambi di medicazioni e si possono applicare

7. Pellicole trasparenti: sottili membrane trasparenti di polietilene e poliuretano rivestite con uno strato adesivo acrilico ipoallergenico. Sono traspiranti al vapore acqueo e all'ossigeno ma impermeabili ai microrganismi e virus. Utilizzate come prevenzione di sedi ad alto rischio e soggette a frizione e possono essere usate come medicazioni secondarie in associazione a garze non aderenti
8. Schiume di poliuretano: sono schiume semipermeabili idrofile di poliuretano disponibili in diversi formati. Sono utilizzate in lesioni parziali o totali con ogni quantità di essudato, associabili ad altre medicazioni. Hanno un'alta capacità assorbente e si adattano bene alla lesione da trattare
9. Medicazioni composte: sono a base di carbone attivo assorbente e di argento dalle caratteristiche antisettiche. Sono utilizzate principalmente per ferite infette a spessore parziale e totale, facilmente conformabili in lesioni cavitare. Promuovono l'autolisi. Non sono ritagliabili in quanto perderebbero la loro azione e le particelle liberate diventerebbero lesive.
10. Medicazioni all'argento: hanno una funzione di controllo sulla carica batterica della ferita. Gli ioni d'argento sono molto reattivi e agiscono su siti diversi all'interno delle cellule batteriche, provocandone la morte; legandosi alla membrana cellulare batterica, provocano la disgregazione della parete batterica e la fuoriuscita di materiale cellulare. Se trasportati all'interno della cellula, si legano alle proteine e interferiscono con la funzione e replicazione della stessa. L'argento si trova nelle medicazioni in diverse forme (come argento elementare, come composto inorganico, come complesso organico) e si può trovare:



- Nello strato di rivestimento: su una o entrambe le superfici esterne della medicazione. La parte che entra in contatto diretto della ferita, esercita un'azione antimicrobica;
  - All'interno della struttura della medicazione: agisce sui batteri assorbiti all'interno della medicazione stessa attraverso l'essudato
  - In combinazione delle due precedenti
- (39) (40) (41)

### **3. OBIETTIVO**

Lo scopo della presente revisione è quello di esaminare gli studi scientifici che hanno come obiettivo primario la valutazione dell'efficacia della terapia a pressione negativa comparata con le medicazioni avanzate per la cura delle ulcere del piede diabetico

## 4. CRONOPROGRAMMA DI GANTT

Tabella 8 - Cronoprogramma di Gantt

2019-2020 ATTIVITA'	OTT 2019	NOV 2019	DIC 2019	GEN 2020	FEB 2020	MAR 2020	APR 2020
Definizione argomento e quesito di tesi							
Rassegna della letteratura							
Selezione sistematica degli articoli							
Sintesi dei dati							
Stesura della Tesi							
Discussione dei dati e presentazione del progetto							

## 5. MATERIALI E METODI

Revisione della letteratura, basata sulla raccolta e la sintesi di articoli pubblicati all'interno di riviste scientifiche e indicizzati in diverse banche dati quali PubMed, Cochrane, Google Scholar, NICE, GIMBE per individuare gli studi più rilevanti. Gli articoli, inoltre, sono stati integrati con la ricerca libera di fonti ufficiali e affidabili. Le caratteristiche e i risultati degli articoli selezionati sono stati riassunti in tabelle, per permettere una miglior lettura e interpretazione dei risultati.

Lo studio si è svolto secondo step:

- Definizione dell'argomento
- Formulazione di un quesito di ricerca
- Ricerca esaustiva di tutte le informazioni rilevanti sulla problematica in esame

- Selezione sistematica degli articoli: è stata fatta una prima scelta analizzando il titolo e l'abstract, in base ai criteri di inclusione ed esclusione, per verificare se nel loro contenuto sono presenti gli elementi pertinenti al quesito scelto; successivamente gli articoli sono stati analizzati in maniera più critica e approfondita per poter effettuare un'ulteriore selezione
- Analisi della qualità metodologica
- Sintesi quantitativa dei dati attraverso un *forest plot*
- Discussione dei risultati

La Revisione Sistemática e la Meta-Analisi sono strumenti di ricerca della letteratura secondaria che riassumono i dati provenienti da studi di ricerca primaria, come ad esempio gli RCT. Le RS identificano, valutano e riassumono i dati degli studi primari e, attraverso la tecnica statistica della MA, esprimono in maniera quantitativa i dati presentati nei singoli studi al fine di minimizzare gli errori e di generalizzare le conclusioni. Offrono un quadro riassuntivo, accurato e affidabile, di uno specifico argomento, fornendo misure globali di efficacia precise e riproducibili, per questo si trovano all'apice della piramide delle evidenze, al di sopra degli studi RCT.

### **5.1. QUESITO DI RICERCA**

La presente revisione vuole riassumere i risultati degli studi che valutano l'efficacia della terapia a pressione negativa comparata alle medicazioni avanzate impiegate per il trattamento delle ulcere del piede diabetico.

### 5.1.1. Struttura del quesito di ricerca usando lo strumento PICOM<sup>1</sup>

Tabella 9 - Tabella PICOM

P	Problema/Paziente	Ulcere del piede diabetico
I	Intervento	Terapia a pressione negativa (NPWT)
C	Confronto	Medicazioni avanzate (alginati, idrogel, idrocolloidi, schiume)
O	Outcome	Efficacia della NPWT
M	Metodologia	Revisione sistematica

<sup>1</sup> Un quesito di ricerca ben strutturato presenta tre elementi fondamentali: la popolazione o problema (P), l'intervento (I) e l'outcome o esito (O). Sono facoltativi il confronto (C) e la metodologia utilizzata dal ricercatore (M). Un quesito clinico ben strutturato può aiutare i clinici a focalizzare il problema e la ricerca di strategie efficaci. (42)

### 5.2. Criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati individuati dei criteri di eleggibilità che devono essere soddisfatti dagli studi ricercati per essere inclusi in questa revisione:

- Studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche e meta-analisi che comparano la terapia a pressione negativa e le medicazioni avanzate (idrocolloidi, idrogel, alginati, schiume) in pazienti diabetici;
- Età  $\geq$  18 anni
- Ulcere diabetiche
- Endpoint primario: completa chiusura della ferita, intesa come il 100% della riepitelizzazione

I criteri di esclusione sono i seguenti:

- Studi *in vitro*, studi su animali, studi qualitativi, opinioni di esperti, studi caso controllo
- Studi antecedenti al 2005

- Et  dei pazienti < 18 anni e > 70 anni
- Ulcere non diabetiche
- Osteomielite non trattata
- Trattamento delle ulcere tramite ossigeno terapia iperbarica, garze imbevute di fisiologica

### 5.3. *Rassegna della letteratura*

Dopo aver strutturato il quesito di ricerca e il PICOM, sono state generate delle stringhe di ricerca per interrogare le diverse banche dati, integrate anche con la ricerca libera, al fine di ricavare gli articoli pi  rilevanti.

Il primo processo di selezione degli studi si applica a partire dai titoli e dagli abstract verificando che nel loro contenuto siano presenti gli elementi pertinenti al quesito scelto (es. area di intervento ricercata, outcome atteso, criteri di inclusione ed esclusione, etc.).

Nella seguente tabella sono riportati gli articoli selezionati in base al titolo e abstract (Tabella 10):

*Tabella 10 - Sinossi della Ricerca della letteratura*

STRINGA DI RICERCA	BANCA DATI (BD)	N. ARTICOLI TOTALI	N. ARTICOLI PERTINENTI	ARTICOLI
<i>(diabetic foot ulcer) AND ((NPWT) OR (negative pressure wound therapy) OR (VAC) OR (vacuum-assisted</i>	Google Scholar	4470	18	✓ Negative pressure wound therapy versus standard wound care in chronic diabetic foot wounds: study protocol for a randomized controlled trial (Seidel et al)  ✓ Negative Pressure Wound Therapy Versus Advanced Moist Wound

<p><i>closure)) AND ((advanced moist wound therapy) OR (AMWT)) AND (reducing healing time) AND ((RCT) OR (randomized controlled trial))</i></p>				<p>Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Wounds (El-Barbary et al)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis (S. Liu et al)</li> <li>✓ Negative Pressure Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers (A. Guffanti)</li> <li>✓ Negative Pressure Therapy versus Standard Wound Care: a Meta-Analysis of Randomized Trials (D. Suissa et al)</li> <li>✓ Negative Pressure Wound Therapy: a Comprehensive Review of the Evidence (E.L Anghel et al)</li> <li>✓ Negative Pressure Wound Therapy and Other New Therapies for Diabetic Foot Ulceration (D.G Armstrong and L. Isaac)</li> <li>✓ Comparison of Vacuum-Assisted Closure and Moist Wound Dressing in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers (H. Ravari et al)</li> <li>✓ Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus (Z. Liu et al)</li> <li>✓ Outcome of Diabetic Foot Ulcer Management with Vacuum Assisted Closure (H.P Prince et al)</li> </ul>
---	--	--	--	--

				<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Negative Pressure Wound Therapy: a Systematic Review on Effectiveness and Safety (P. Vikatmaa et al)</li> <li>✓ Effectiveness and Safety of Negative Pressure Wound Therapy for Diabetic Foot Ulcers: a Meta-Analysis (Z. Jiang et al)</li> <li>✓ Role of Negative Pressure Wound Therapy in Healing of Diabetic Foot Ulcers (P.S Nain et al)</li> <li>✓ Negative pressure wound therapy versus standard wound dressing in the treatment of diabetic foot amputation. A randomized controlled trial (G. Sepúlveda et al)</li> <li>✓ A systematic review of the effectiveness of negative pressure wound therapy in the management of diabetes foot ulcers (G. Noble-Bell and A. Forbes)</li> <li>✓ An economic evaluation of VAC therapy compared with wound dressings in the treatment of diabetic foot ulcers (S. Flack et al)</li> <li>✓ Effects of vacuum-compression therapy on healing of diabetic foot ulcers: randomized controlled trial (A. Akbari et al)</li> <li>✓ NPWT and moist wound dressing in the treatment of the diabetic foot (L. Yarwood-Ross and A.M Dignon)</li> </ul>
--	--	--	--	---

<p><i>(((foot ulcer) OR (diabetic foot))) AND ((negative) OR (pressure) OR (wound) OR (therapy))) AND (advanced medication) AND ("2014/12/19" [PDat]: "2019/12/21"[ PDat])</i></p>	<p>PubMed</p>	<p>7</p>	<p>0</p>	
<p><i>(diabetic foot ulcer) AND (negative pressure wound therapy) AND ((advanced moist wound therapy) OR (alginate) OR (hydrocolloid) OR (hydrogel)) AND ((efficacy) OR (healing) OR (heal))</i></p>	<p>PubMed</p>	<p>19</p>	<p>1</p>	<p>✓ Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial</p>
<p><i>(("diabetic foot"[MeSH Terms] OR ("diabetic"[All Fields] AND "foot"[All</i></p>	<p>PubMed</p>	<p>29</p>	<p>0</p>	



<p>Fields]) OR  "diabetic  foot"[All  Fields])  AND ("wounds  and  injuries"[MeS  H Terms] OR  ("wounds"[All  Fields] AND  "injuries"[All  Fields]) OR  "wounds and  injuries"[All  Fields] OR  "wound"[All  Fields])  AND care[All  Fields])  AND  ((Randomized  Controlled  Trial[ptyp] OR  systematic[sb])  AND  ("loattrfree full  text"[sb] AND  hasabstract[te  xt])  AND  "2014/11/22"[  PDat]:  "2019/11/20"[  PDat]  AND  "humans"[MeS  H Terms])</p>				
--	--	--	--	--

#### 5.4. Analisi dei dati

Dopo una prima valutazione, effettuata nella precedente tabella (Tabella 10), gli articoli sono stati analizzati in maniera più critica e approfondita per poter effettuare un'ulteriore selezione e estrazione dei dati.

Vista l'elevato grado di pertinenza dell'articolo "*Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers*" si è ritenuto opportuno selezionare un articolo contenuto nella bibliografia da esso riportata:

- *Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial* (D.G Armstrong, 2005)

Le caratteristiche dei singoli studi reclutati, sono state riassunte nella seguente tabella (Tabella 11):

Tabella 11 - Articoli selezionati – Riassunto

Banca dati: PubMed					
Titolo articolo	Autori	Obiettivi	Campione	Risultati ottenuti	Tipo di studio
	Anno pubblicazione				
	Rivista				
Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in	P.A Blume, J. Walters, W. Payne, J. Ayala, J. Lantis 2008 Diabetes Care	Valutare la sicurezza e l'efficacia clinica della terapia a pressione negativa (NPWT) rispetto alle medicazioni	Sono stati inclusi nello studio 342 pazienti con età media di 58 anni, ma soltanto 335 di loro sono stati analizzati.  Sono stati assegnati in maniera casuale ai	La guarigione è intesa come il 100% della riepitelizzazione della ferita.  È stato dimostrato che il gruppo sperimentale NPWT ha avuto un maggior numero di guarigioni (73 su 169, [43.2%])	RCT

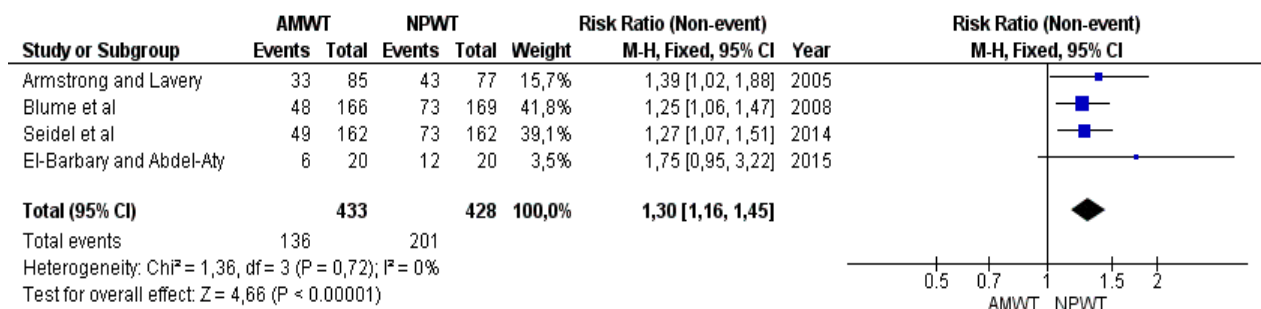
the Treatment of Diabetic Foot Ulcers (26)		avanzate (AMWT, principalmente idrogel e alginati) per il trattamento delle ulcere del piede nei pazienti diabetici	due gruppi (NPWT = 169 e AMWT = 166)	rispetto al gruppo di controllo AMWT (48 su 166, [28.9%])		
Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial (43)	D.G Armstrong, L.A Lavery	Valutare l'effetto della NPWT rispetto a AMWT (alginati, idrocolloidi, schiume, idrogel) per il trattamento delle ulcere del piede dei pazienti diabetici	Sono stati inclusi nello studio 162 pazienti con età media di 59 anni.	La guarigione della ferita è intesa come il 100% della riepitelizzazione.	RCT	
	2005		Sono stati assegnati in maniera casuale ai due gruppi (NPWT = 77 e AMWT = 85)	È stato dimostrato che il gruppo sperimentale NPWT ha avuto un maggior numero di guarigioni (43 su 77, [56%]) rispetto al gruppo di controllo AMWT (33 su 85, [39%])		
	Lancet					
Negative pressure wound therapy versus standard wound care in chronic diabetic foot wounds: study protocol for a randomized controlled trial (44)	Seidel et al.	Valutare i l'esito del trattamento della NPWT rispetto alle AMWT (idrogel, medicazioni al miele)	I pazienti inclusi nello studio sono stati assegnati in modo casuale nel gruppo sperimentale e di controllo.  Il calcolo della dimensione del campione è basato principalmente sulla differenza tra il tasso di chiusura in entrambi i gruppi, quindi:	La guarigione è intesa come il 100% della riepitelizzazione della ferita.	RCT	
	2014			È stato dimostrato che nel gruppo sperimentale NPWT si ha un maggior tasso di guarigione della ferita (73 su 162, [45%]) rispetto a quello di controllo AMWT (49 su 162, [30%])		
	Trials Journal					
	2008					
	The American Journal of Surgery					

			sono stati inclusi 324 pazienti (NPWT = 162 e AMWT = 162)		
Negative-Pressure Wound Therapy Versus Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Wounds (45)	A.H El-Barbary, H. Abel-Aty	Valutare l'efficacia e la sicurezza della NPWT rispetto alle AMWT (idrogel, alginati) per il trattamento delle ulcere del piede nei pazienti diabetici	I pazienti inclusi sono stati assegnati in modo casuale ai due gruppi NPWT = 20 e AMWT = 20.  L'età media* nel gruppo sperimentale (NPWT) è di 55.2 ± 7.8 anni e nel gruppo di controllo (AMWT) è di 53.50 ± 8.1 anni.	La guarigione è intesa come il 100% della riepitelizzazione della ferita.  È stato dimostrato che il gruppo sperimentale NPWT ha avuto un maggior numero di guarigioni (12 su 20, [60%]) rispetto al gruppo di controllo AMWT (6 su 20, [30%])	RCT
	2015				

\* l'età è stata riassunta con la statistica descrittiva (media ± SD)

Il riepilogo dei risultati degli studi selezionati, è stato effettuato mediante una Meta-Analisi con il rispettivo *forest plot* (Figura 9), utilizzando il programma “Review Manager 5.3” fornito dalla Cochrane Collaboration.

Figura 9 - Forest Plot sull'efficienza della NPWT rispetto a AMWT

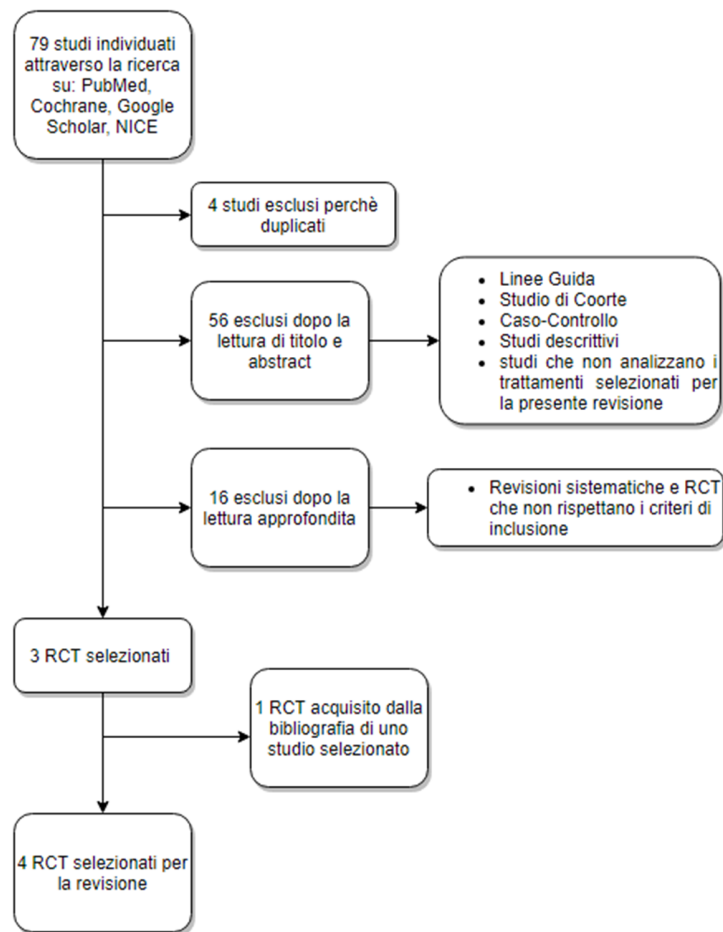


## 6. RISULTATI

La ricerca degli articoli, riguardanti l'argomento della presente tesi, ha condotto ad una selezione iniziale di 79 studi. Dopo la rimozione di 4 duplicati, sono stati esclusi altri 56 articoli in seguito alla revisione del titolo e dell'abstract secondo i criteri di eleggibilità. I 19 studi rimasti (Tabella 10) sono stati valutati in modo critico e approfondito, arrivando ad una selezione finale di 3 articoli, ritenuti pertinenti. È stato ritenuto opportuno includere 1 studio acquisito attraverso la revisione della bibliografia di un articolo selezionato (Tabella 11).

Il seguente diagramma di flusso illustra il processo di selezione degli studi (Figura 10)

Figura 10 - Diagramma di flusso per l'identificazione degli studi



I risultati complessivi mostrano una differenza statisticamente significativa nel tasso di efficacia tra il gruppo di intervento (NPWT) e gruppo di controllo (AMWT), con una maggior efficienza nel gruppo di intervento (RR = 1.30 (95% IC 1.16 – 1.45))

### **6.1. Fonti**

La banca dati utilizzata è stata principalmente Pubmed, ma gli articoli pertinenti selezionati provengono da diverse riviste scientifiche: Diabetes Care, Trials Journal, Lancet, Ain-Shams Journal of Surgery.

### **6.2. Anno di pubblicazione**

Gli articoli presi in considerazione sono stati pubblicati nel decennio 2005 - 2015

## **CONCLUSIONI**

In base all'analisi dei dati si evince che la guarigione è più rapida nel gruppo sperimentale della terapia a pressione negativa (NPWT) in quanto è attribuita alla stabilizzazione dell'ambiente della ferita, alla riduzione dell'edema, alla microderformazione del tessuto che incrementa la proliferazione cellulare e l'angiogenesi, alla diminuzione della carica batterica. Questo metodo di trattamento migliora la contrazione della ferita mediante la macro deformazione della stessa, dovuta alle forze centripete che agiscono sulla superficie della ferita provocando una tensione meccanica che deforma la struttura del citoscheletro cellulare e promuovendo l'angiogenesi.

## **DISCUSSIONE**

Il diabete è una malattia dal quadro morboso complesso, a carico di molti organi fondamentali (es. cuore, reni, fegato e vista). Una delle complicanze più temibili è l'ulcerazione del piede, in quanto aumenta il rischio di amputazione dell'arto

interessato, rischio di mortalità e il peggioramento della qualità di vita del paziente. Il trattamento delle complicanze del diabete è una delle voci principali di impiego delle risorse economiche del Sistema Sanitario Nazionale.

La cura delle lesioni cutanee rappresenta uno dei bisogni di salute espressi dalla popolazione sempre più emergente a cui un sistema sanitario efficiente deve essere in grado di rispondere con strategie preventive e pro-attive (46). Gli operatori sanitari sono sempre più focalizzati sulle patologie potenzialmente mortali e tendono a dare meno peso a questo importante problema che affligge una buona parte della popolazione.

Il rischio di ulcerazione del piede nel paziente diabetico può essere ridotto attraverso cure multidisciplinari di alta qualità, le quali verranno integrate da un buon controllo glicemico, da controlli frequenti effettuati dal podologo, dall'attento monitoraggio sia da parte degli infermieri che dai pazienti stessi dei primi segni di problemi potenziali; inevitabilmente però una percentuale significativa di pazienti svilupperà comunque un'ulcera, quindi sarà necessario attuare tutti gli interventi possibili per evitare il progresso e il peggioramento della stessa.

Una delle figure in prima linea nella cura e nella gestione delle ulcere, in questo specifico caso del piede diabetico, è proprio l'infermiere, che ha il compito di prevenzione ed educazione verso il paziente e la famiglia. È importante tener conto non solo dell'aspetto biologico dell'ulcera, ma anche di quello psicologico, in quanto il paziente può percepire un'alterata immagine di sé, una sensazione di perdita di controllo del proprio corpo e di non disporre autonomia per il futuro. Negli anni, i dispositivi per la terapia a pressione negativa sono diventati sempre più portatili e piccoli, tanto da poter essere tenuti sotto gli indumenti; questo per i pazienti autonomi, ha portato sicuramente un beneficio anche a livello psicologico.

L'infermiere, con il tempo, deve riuscire ad entrare in empatia con il paziente così da poter stringere un forte legame terapeutico al fine di guidarlo nella sua malattia ed educarlo all'autocura. La malattia cronica, in questo caso il diabete, porta la persona a modificare il proprio modo di rapportarsi con il mondo esterno in quanto, soprattutto all'esordio della malattia, i suoi comportamenti sono rivolti quasi esclusivamente al trattamento della stessa.

Negli articoli selezionati per la presente revisione, sono stati riscontrati dei limiti, in quanto la scarsa qualità degli studi non fornisce robuste prove di efficacia della tecnologia della NPWT; anche se la terapia a pressione negativa è considerata come "promettente" per la cura delle ulcere cutanee, il suo utilizzo routinario non può essere raccomandato. In Italia, l'infermiere specialista in Wound Care non riceve un inquadramento professionale adeguato all'interno dei contratti collettivi di sanità pubblica e privata del S.S.N; emergono, inoltre, anche delle criticità riconducibili alle conoscenze professionali, che rendono necessario rivedere e abbandonare le pratiche assistenziali obsolete, sviluppare un modello organizzativo di riferimento per la gestione delle ferite al fine di garantire la continuità assistenziale. (47)



## Riferimenti

1. **WHO, World Health Organization.** Diabetes. *Sito Web World Health Organization.* [Online] 2018. <https://www.who.int/>.
2. *Il piede diabetico: Presentazioni cliniche e principi di trattamento.* **P.L Guidi, L. Monge, S. Ferrero, D. Santoro, W. Daghino, A. Massé.** 2018, *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, p. 38-44.
3. **Diabete, Osservatorio ARNO.** *Analisi di dieci anni di prescrizioni. Rapporto 2007 - Volume XI.* Bologna : CENTAURO s.r.l, 2007.
4. **Kerr, M.** Improving diabetes footcare. *Diabetes UK.* [Online] Gennaio 2017. <https://www.diabetes.org.uk/professionals/resources/shared-practice/footcare>.
5. **Levinson, D.R.** *Comparison of Prices for Negative Pressure Wound Therapy Pumps.* New York : Departement of Health and Human Services, 2009. O E I - 0 2 - 0 7 - 0 0 6 6 0.
6. *Negative Pressure Wound Therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus (Review).* **Z. Liu, J.C Dumville, R.J Hinchliffe, N. Cullum, F. Game, N. Stubbs, M. Sweeting, F. Peinemann.** s.l. : Cochrane Wounds Group, 2018. CD010318.
7. *Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis.* **P. Zhang, J. Lu, Y. Jing, S. Tang, D. Zhu, Y. Bi.** 2017, *Annals of Medicine*, p. 106-116.
8. **Bignone, V.** *La riparazione tessutale normale e patologica.* 2004.
9. **Uccioli, L.** *PiedeDiabeticonline. PiedeDiabeticonline.it.* [Online] 2010-2015. <https://www.piedediabeticonline.it/>.
10. **al, A.R Todini et.** *Trattamento delle lesioni cutanee, acute e croniche, mediante l'utilizzo della terapia Topic Negative Pressure.* Lazio : s.n., 2010.
11. *Muscle Weakness: A Progressive Late Complication in Diabetic Distal Symmetric Polyneuropaty.* **C.S Andreassen, J. Jakobsen, H. Andersen.** 2006, *Diabetes*, p. 806-12.

12. *Predictive Value of Foot Pressure Assessment as Part of a Population-Based Diabetes Disease Management Program.* **L.A. Lavery, D.G Armstrong, R.P Wunderlich, J. Tredwell, A. J.M Boulton.** 2003, Diabetes Care, p. 1069-73.
13. *Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM.* **D.K Litzelman, D.J Marriott, F. Vinicor.** 1997, Diabetes Care, p. 1273-8.
14. *Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot.* **R.L Greenman, S. Panasyuk, X. Wang, T.E Lyons, T. Dinh, L. Longoria, J.M Giurini, J. Freeman, L. Khaodhiar, A. Veves.** 2005, Lancet, p. 1711-7.
15. **IWGDF, International Working Group on the Diabetic Foot.** *Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease.* s.l. : International Working Group on the Diabetic Foot, 2019.
16. *The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic.* **D.G Armstrong, W.F Todd, L.A Lavery, L.B Harkless, T.R Bushman.** 1997, Diabet Medicine: a journal of the British Diabetic Association, p. 357-63.
17. *Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus.* **S. Rajbhandari, R. Jenkins, C. Davies, S. Tesfaye.** 2002, Diabetologia, p. 1085-96.
18. *The Management of the Infected Diabetic Foot.* **C. Caravaggi, A. Sganzeroli, P. Galeda, M. Bassetti, R. Ferraresi, L. Gabrielli.** 2013, Current Diabetes Reviews, p. 7-24.
19. **Santo, S. Di.** Educazione terapeutica e diabete: cura e igiene del piede. *Nurse24.* [Online] 2016. <https://www.nurse24.it/infermiere/diabete-cura-igiene-piede.html>.
20. *Il piede diabetico: prevenzione, diagnosi e terapia.* **Saldalamacchia, G.** 2018, Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo, p. 38:12-24.
21. **A. Peghetti, M. Mantovani, G. Canova, L. Ferri.** *Le medicazioni avanzate per il trattamento delle ferite acute e cronche.* Emilia Romagna : s.n., Febbraio 2012.

22. **Ravaldi, R.** Piede diabetico: come riconoscerlo e come trattarlo. *Sito Web Nurse24.it*. [Online] 20 Agosto 2018. <https://www.nurse24.it/specializzazioni/medico-geriatrica-pediatria-psichiatria/piede-diabetico-ischemico-o-neuropatico.html>.
23. **IWGDF, International Working Group on the Diabetic Foot.** *Linee Guida dell'IWGDF 2015 sulla Prevenzione e Management del Piede Diabetico*. s.l. : Edizione Italiana a cura del gruppo interassociativo AMD-SID di studio della Podopatia Diabetica 2016, 2015.
24. *Role of Negative Pressure Wound Therapy in Healing of Diabetic Foot Ulcers.* **P.S Nain, S.K Uppal, S. Garg.** 2011, *Journal of Surgical Technique and Case Report*, p. 3: 17-22.
25. **Santo, S. Di.** Medicazioni avanzate, sceglierle in base alle loro qualità. *Nurse24.it*. [Online] 27 Agosto 2018. <https://www.nurse24.it/dossier/wound-care/medicazioni-avanzate-criteri-scelta.html>.
26. *Comparison of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure With Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers.* **A.P Blume, J. Walters, W. Payne, J. Ayala, J. Lantis.** 2008, *Diabetes Care*, p. 31: 631-36.
27. *Vacuum-assisted closure versus conventional dressing in the management of diabetic foot ulcers.* **Ali M. Lone, Mohd I. Zaroo, A. Rasool.** s.l. : *Diabetic Foot & Ankle*, 2014, *Diabetic Foot & Ankle*, p. 5:1.
28. **A. Ibrahim, E. Jude, K. Langton, F.R Martinez-De Jesus, L.B Harkless, H. Gawish, J. Labovitz, Z. Xu, S. Pendsey, F. Liu, S. Sadikot, N.H Cho.** *Clinical Practise Recommendations on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals*. Belgium : International Diabetes Federation, 2017.
29. *EWMA Document: Debridement.* **R. Strohal, J. Dissemond, J. O' Brien, A. Piaggese, Rimdeika R. Young T., J. Apelqvist.** s.l. : *Journal of Wound Care*, 2013.
30. **Gianfrancesco, F.** Principi del TIME per la preparazione del letto della ferita. *Nurse24.it*. [Online] 16 Giugno 2018. <https://www.nurse24.it/dossier/wound-care/wound-bed-preparation-principi-time.html>.

31. **J.E Janis, R.K. Kwon, D.H Lalonde.** A Pratical Guide to Wound Healing. [Online] 2010. [www.PRSJournal.com](http://www.PRSJournal.com).
32. **Commissione Regionale Dispositivi Medici, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali e per l'Integrazione.** *Le medicazioni avanzate per il trattamento delle ferite acute e croniche (aggiornamento del documento Febbraio 2012).* Emilia Romagna : Servizio Assistenza Territoriale - Area Farmaco e Dispositivi Medici, 2016.
33. **Quaglioza, R.** V.A.C Therapy e il trattamento delle lesioni da pressione. *NurseTimes.* [Online] 11 Marzo 2016. <https://www.nursetimes.org/v-a-c-therapy-e-il-trattamento-delle-lesioni-da-pressione/11079>.
34. **Colella, R.** Terapia a pressione negativa nella gestione di ulcere infette. *Nurse24.it.* [Online] 7 Settembre 2018. <https://www.nurse24.it/dossier/wound-care/terapia-pressione-negativa-tpn.html>.
35. **G. De Santis, D. Di Diodoro, M.C Di Fiore Marianni, P. Forte, M. Gargiulo, A. Ghiararduzzi, M. Masina, D. Melandri, A. Santullo, E. Sanvito.** *Linee Guida: Criteri per l'uso appropriato della Terapia a Pressione Negativa nelle ferite acute e croniche.* Emilia Romagna : s.n., 2013.
36. *Revising wound dressing classification.* **Cutting, K.** 4, s.l. : Wounds UK, 2011, Vol. 7.
37. *AIUC Position Document on Wound Dressing.* **A. Greco, D. Mastronicola, C. Magnoni.** 3, s.l. : ACTA Vulnologica, 2014, Vol. 12.
38. *Qualità delle medicazioni avanzate: un primo step verso l'identificazione di criteri condivisi e procedure oggettive per la valutazione della loro performance.* **N. Mennini, A. Greco, A. Bellingeri, F. De Vita, F. Petrella.** 8, s.l. : Journal of Wound Care, 2016, Vol. 25.
39. *Guida pratica all'utilizzo delle medicazioni avanzate nel Wound Care.* **G. Papa, D. Bertola, F. Fregonese, G. Graziani, M. Pangos, M. Prezza, L. Spazzapan, A. Toso, R. Trabona, C. Venturi.** Friuli Venezia Giulia : Gruppo Regionale AIUC, 2014.
40. *Alginate dressing for healing diabetic foot ulcer.* **J.C Dumville, S. O' Meara, S. Deshpande, K. Speak.** s.l. : Cochrane Database of Systematic Review, 2012.

41. *International consensus. Per un uso corretto delle medicazioni all'argento nelle ferite. esperti, Consenso di un panel di*. Londra : Wounds International, 2012.
42. *L'infermiere: Notiziario Aggiornamento Professionali*. **G. Lazzari, L. Salvini, S. Patella, D. Ausili, S. Di Mauro**. s.l. : C. Carbone, B. Mangiacavalli, B. Mazzoleni, P. Pateri, M.A Schirru, A. Silvestro, F. Vallicella, 2015, Vol. 6.
43. *Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicenter, randomized controlled trial*. **D.G Armstrong, L.A Lavery**. s.l. : Lancet, 2005, Vol. 366.
44. *Negative pressure wound therapy versus standard wound care in chronic diabetic foot wounds: study protocol for a randomized controlled trial*. **al., Seidel et.** 334, s.l. : Trials, 2014, Vol. 15.
45. *Negative Pressure Wound Therapy Versus Advanced Moist Wound Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer*. **A.H El Barbary, H Abdel-Aty**. 8(1): 1-10, Egitto : Ain-Shams J Surg, 2015.
46. **Aislec**. L'infermiere specialista in Wound Care. *Nurse24.it*. [Online] 2016. <https://www.nurse24.it/specializzazioni/area-clinica/infermiere-wound-care.html>.
47. *Produrre raccomandazioni cliniche in assenza di evidenze. Il caso della terapia a pressione negativa*. **R. Amendolara, S. Migliore, D. Milani, L. Casolari**. s.l. : GIMBEnews, 2010, Vol. 2: 7-9.

## **Ringraziamenti**

Desidero ringraziare innanzitutto il professor Lombardi Fortino Domenico, nonché relatore, per la cortesia e la grande disponibilità dimostratemi.

Un sentito ringraziamento al Direttore di Corso Mercuri Maurizio, alle professoresse Marchetti Mara, Lampisti Anna Rita, Strologo Sabina, Giacani Claudia per tutto il supporto datomi durante questo percorso universitario, soprattutto durante uno dei periodi più delicati della mia vita.

Un sentito ringraziamento anche ai miei compagni di corso e a tutte le persone che mi hanno sempre sostenuta e incoraggiata.

Infine un immenso ringraziamento alla mia famiglia, che mi ha sempre appoggiata e mi ha permesso di raggiungere questo importante traguardo.